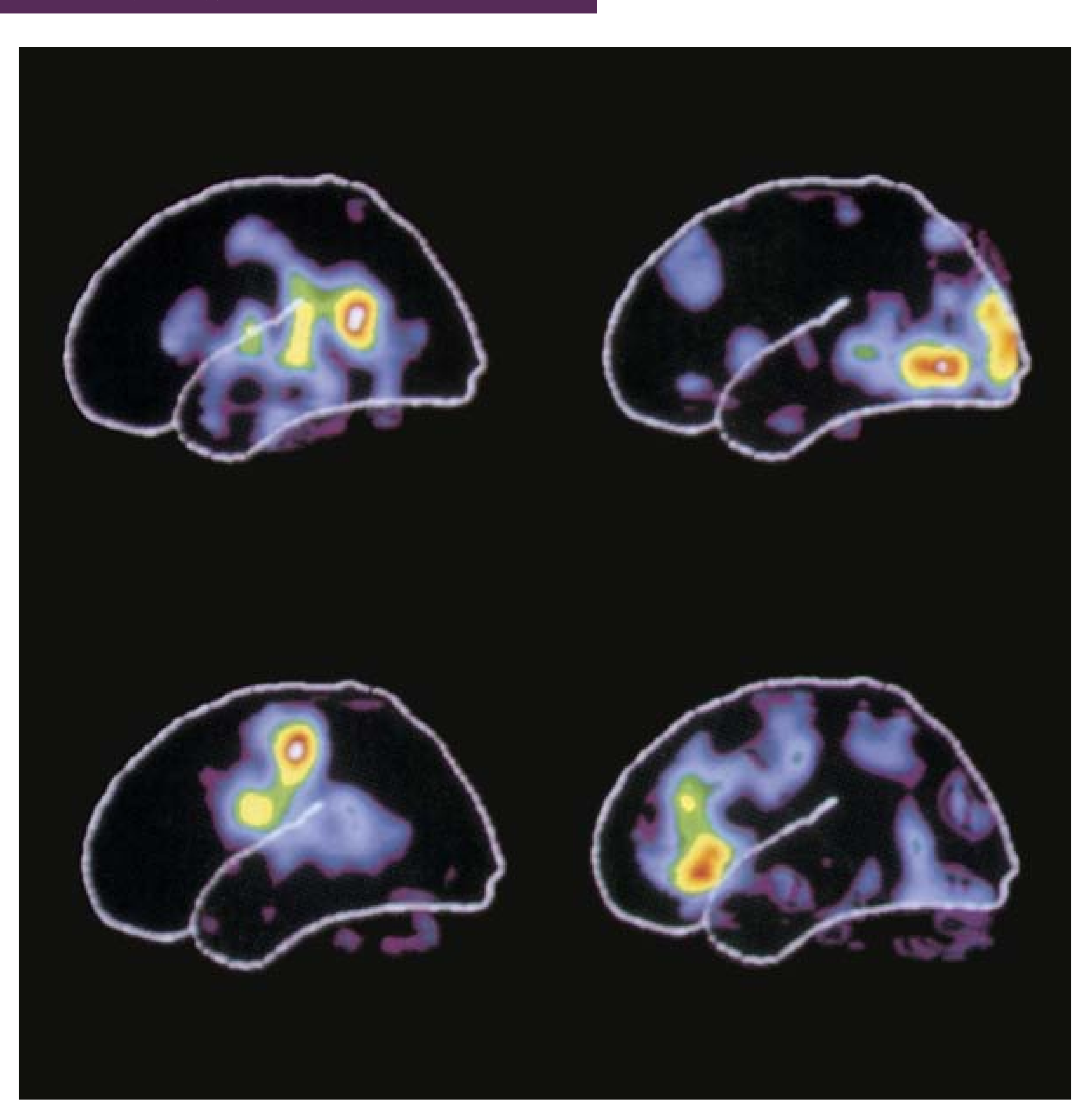
INVESTIGACION y CIENCIA

MENTE Y CEREBRO

LENGUAJE, MEMORIA Y APRENDIZAJE

DEGENERACION Y ENVEJECIMIENTO

Edición española de SCIENTIFIC AMERICAN



PROCESAMIENTO CEREBRAL DE LAS PALABRAS

NOVIEMBRE 1992
775 PTAS.

Los espacios en gris
corresponden a publicidad
en la edición impresa



Noviembre de 1992 Número 194



Edición española de SCIENTIFIC AMERICAN

SECCIONES

PROCEDENCIA DE LAS ILUSTRACIONES

Portada: Marcus E. Raichle, Univ. Washington

Página	Fuente
7	*Hide-and-Seek* (1940-42), por Pavel Tchelitchew, cortesía del Museo de Arte Moderno, N.Y.; Mrs. Simon Guggenheim Fund
8	Janet Robbins, Escuela de Medicina de Harward
11	Patricia J. Wynne; cortesía de Clement Fox, Universidad Estatal de Wayne, © Williams & Wilkins Co.
12	Carol Donner
14	Tomo Narashima
15	Apostolos P. Georgopoulos; © Society for Neuroscience
16	*Behold Man*, por Lennart Nilsson, © 1973 Little, Brown and Company
18-19	Dana Burns-Pizer (*arriba*), Carla J. Shatz (*abajo*)
20-21	Dana Burns-Pizer
22-23	Guilbert Gates/JSD (*arriba*), Carla J. Schatz (*abajo*)
26	Fotografiado por Robert Prochnow; dibujado por Richard Tocias, cortesía de Brooke Alexander, N.Y.
28	Carol Donner
29	Semir Zeki
30	Guilbert Gates/JSD y Jared Schneidman
31	Guilbert Gates/JSD
32	Semir Zeki (*arriba*), Lawrence Erlsbaun Associates, © 1987 (*arriba*)
33	Cortesía de Semir Zeki (*arriba*), D.F. Benson, Archivos de Neurología (*abajo*)
48	Dan Wagner
50-51	Ian Worpole; Patricia J. Wynne (*recuadro*)
52	Patricia J. Wynne
53-54	Ian Worpole
56	*Mechanics of the Mind*, por Colin Blakemore, © 1977 Cambridge University Press (*arriba*); Jared Schneidman (*abajo*)
58	FPG International
60	Carol Donner
62	Dep. of Neurology, PET Facility and Image Analysis Facility, U. de Iowa
63	Carol Donner
64	Marc Skinner
65	Patricia J. Wynne
68	Eric Hartman/Magnum
70-71	Patricia J. Wynne
72	Patricia J. Wynne (*arriba*); Harriett Friedman y Patricia S. Goldman-Rakic (*abajo*)
73-74	Patricia J. Wynne
76	*The Old Oaken Bucket*, por Grandma Moses, © 1987 Grandma Moses Properties Co., N.Y.
78-83	Jared Schneidman
86	Anónimo; cortesía de Edward Adamson y John Timlin, © 1990
88	Nancy C. Andreasen, Univ. de Iowa
89	Monte S. Buchsbaun, Universidad de California en Irvine
90	Ian Worpole
92	Carol Sonner
96	FPG International
98	Carol Sonner (*dibujo*); Johnny Johnson (*gráfico*)
99	Dorothy G. Flood y Paul D. Coleman, Univ. de Rochester (*fotografías y dibujos*); Johnny Johnson (*gráfico*)
100	Dennis J. Selkoe
101	Robert P. Friedland, Case Western Reserve University; cortesía de *Clinical Neuroimaging*, © 1988 John Wiley & Sons, Inc.
102	Johnny Johnson (*gráficos*); Ralph Warren Landrum, Universidad de Kentuky (*fotografía*)
104	Tomo Narashima
106	Laurie Grace
107	Geoffrey E. Hinton
109-111	Laurie Grace
114	*Reproduction Prohibited* (*Portrait of Edward James*), por René Matritte, © 1992 Herscovici/Artist Rights Society
117	Bettmann Archive
118-119	Jason Goltz
120	Johnny Johnson
121	Jason Goltz
133-136	Documentos Pour La Science

COLABORADORES DE ESTE NUMERO

Asesoramiento y traducción:

Luis Bou: *Mente y cerebro, La imagen visual en la mente y en el cerebro, Redes neuronales que aprenden de la experiencia, Taller y laboratorio* y *Juegos matemáticos*; Cristóbal Mezquita: *Desarrollo cerebral*; J. M. García de la Mora: *Bases biológicas del aprendizaje y de la individualidad, El cerebro y el lenguaje* y *El problema de la consciencia*; Joandomènec Ros: *La memoria funcional y la mente* y *Cerebro de varón y cerebro de mujer*; Esteban Santiago: *Trastornos principales de la mente y del cerebro*; Santiago Torres: *Envejecimiento cerebral y mental*; J. Vilardell: *Hace...*; Angel Garcimartín: *Perfiles*; Shigeko Suzuki: *De cerca.*

Ciencia y sociedad:

Antonio Jiménez, Marco A. Delgado y Juan P. García, Antonio Prevosti, Joaquín Sánchez Sanz, Josep E. Llebot y Joandomènec Ros

Ciencia y empresa:

Manuel Puigcerver

Libros:

Ramón Pascual, Luis Alonso, Pere Ara, Ignacio Morgado y Juan F. Gallardo

INVESTIGACION Y CIENCIA

DIRECTOR GENERAL Francisco Gracia Guillén
DIRECTOR EDITORIAL José María Valderas Gallardo
DIRECTORA DE ADMINISTRACIÓN Pilar Bronchal Garfella
PRODUCCIÓN César Redondo Zayas
M.ª Cruz Iglesias Capón
SECRETARÍA Purificación Mayoral Martínez
EDITA Prensa Científica, S. A. Viladomat, 291 6º 1ª - 08029 Barcelona (ESPAÑA)
Teléfonos 321 81 91 - 321 83 48 Telefax 419 47 82

SCIENTIFIC AMERICAN

EDITOR Jonathan Piel
BOARD OF EDITORS Alan Hall, *Executive Editor*; Michelle Press, *Managing Editor*; Timothy M. Beardsley; Elizabeth Corcoran; Deborah Erickson; Marguerite Holloway; John Horgan, *Senior Writer*; Philip Morrison, *Book Editor*; Corey S. Powell; John Rennie; Philip E. Ross; Ricki L. Rusting; Russell Ruthen; Gary Stix; Paul Wallich; Philip M. Yam.
PUBLISHER John J. Moeling, Jr.
ADVERTISING DIRECTOR Robert F. Gregory
PRESIDENT AND CHIEF EXECUTIVE OFFICER John J. Hanley
CHAIRMAN OF THE BOARD Dr. Pierre Gerckens
CHAIRMAN EMERITUS Gerard Piel

SUSCRIPCIONES

Prensa Científica S. A.
Viladomat, 291 6º 1ª
08029 Barcelona (España)
Teléfonos 321 81 91 - 321 83 48
Fax 419 47 82

Precios de suscripción, en pesetas:

	Un año	Dos años
España	6.600	12.000
Extranjero	7.300	13.400

Ejemplares sueltos:

Ordinario: 600 pesetas
Extraordinario: 775 pesetas

—Todos los precios indicados incluyen el IVA, cuando es aplicable.

— En Canarias, Ceuta y Melilla los precios incluyen el transporte aéreo.

— El precio de los ejemplares atrasados es el mismo que el de los actuales.

DISTRIBUCION

para España:

MIDESA
Carretera de Irún, km. 13,350
(Variante de Fuencarral)
28049 Madrid Tel. 662 10 00

para los restantes países:

Prensa Científica, S. A.
Viladomat, 291 6º 1ª - 08029 Barcelona
Teléfonos 321 81 91 - 321 83 48

PUBLICIDAD

Gustavo Martínez Ovín
Menorca, 8, bajo, centro, izquierda.
28009 Madrid
Tel. 409 70 45
Fax 409 70 46

OJD DIFUSION PUBLICIDAD

ISSN 0210136X Dep. legal: B. 38.999 - 76

Fotocomposición: Tecfa. Línea Fotocomposición, S.A. Almogàvers, 189 - 08018 Barcelona
Fotocromos reproducidos por Scan V2, S.A., Pje. Jansana, 8 Bajos - 08902 l'Hospitalet (Barcelona)
Imprime Rotographik, S.A. Ctra. de Caldes, km 3,7 - Santa Perpètua de Mogoda (Barcelona)

Printed in Spain - Impreso en España

Hace...

... cincuenta años

SCIENTIFIC AMERICAN: «Cada semana en *The Journal of the American Medical Association* se publica una extensa sección necrológica con reseñas acerca de los médicos fallecidos. En cada reseña se expone la ejecutoria en vida de cada finado. Como es natural, algunas de esas necrológicas son largas, algunas son de longitud media y otras son cortas, dándose la circunstancia de que, por razones de presentación, el impresor las dispone por orden de tamaños, las más largas por delante de las más cortas. A un médico de Brooklyn se le ocurrió que esa lista semanal, ordenada del modo dicho, podría brindar una ocasión para determinar cuál es el "precio del éxito" en medicina. Se puso a estudiar 30 listas y descubrió que la edad media de fallecimiento de los diez nombres de cabeza era de 64,6 años, mientras que los diez últimos (aquéllos que ejercieron correctamente sin lograr notoriedad) vivieron por término medio hasta los 69,3 años. Así pues, el precio de la fama para los médicos se tasa en unos cinco años de vida.»

«Los alemanes fueron los primeros en comprender las tremendas posibilidades de la teoría según la cual en la guerra, ya sea de ataque o defensa, podría conseguirse una mayor movilidad transportando en avión tropas y armas. Sus Junkers 52, un modelo de avión relativamente lento y pesado, pero espacioso y fiable, han estado trasladando pertrechos, armas, infantes y paracaidistas a Noruega, a Libia y al frente ruso. Nuestro propio Cuerpo Aéreo, o digamos más bien nuestro Ejército, fue un poco lento en darse cuenta de las potencialidades del transporte aéreo de tropas. Hoy, no obstante, gracias en parte a la transformación de algunos aviones de transporte magníficos, estamos tan bien equipados como cualquiera; un flujo interminable de aviones de carga vuela a China, sustituyendo a la carretera de Birmania, a Africa del norte y a otros frentes.»

... cien años

SCIENTIFIC AMERICAN: «Como es bien sabido, es creencia común que el pelaje de los mamíferos, las plumas de las aves y las escamas de los reptiles son todos estructuras epidérmicas esencialmente idénticas, pero tras un minucioso estudio acerca del crecimiento y desarrollo de algunas de esas cubiertas protectoras, el doctor F. Maurer, de Heidelberg, ha llegado a la conclusión de que son homólogos a los puntos sensoriales de los anfibios o, cuando menos, que son excrecencias de los mismos. En opinión de Maurer, sus investigaciones confirman que los mamíferos descienden directamente de los anfibios sin que cuenten con reptiles entre sus antepasados.»

«Un obelisco inacabado que se encuentra en las canteras de Assuán muestra de qué modo los antiguos separaban esos monolitos de su roca madre. En un surco muy precisamente tallado, que delimita el contorno de la piedra, hay una serie de orificios evidentemente destinados a alojar cuñas de madera. Estas se hincaban fuertemente en los orificios y luego el surco se llenaba de agua. Con ello las cuñas se hinchaban y resquebrajaban el granito a lo largo del surco. El bloque se transportaba, empujándolo sobre rodillos, desde la cantera hasta orillas del Nilo, donde se le colocaba un cerco de maderos a modo de balsa. Así, junto al río, permanecía hasta que la siguiente avenida de las aguas ponía a flote la madera y la conducía hasta la ciudad donde iba a levantarse el monumento. En aquel lugar, merced a rodillos, palancas y poleas, se izaba gradualmente la piedra hasta la posición vertical.»

«En la inauguración de la línea telefónica entre Nueva York y Chicago, el profesor Bell fue fotografiado bajo luz relámpago mientras hablaba con Mr. William H. Hubbard, de Chicago, a una distancia de más de 1600 kilómetros. Nuestra ilustración, tomada de *Electrical Review*, es una reproducción de la fotografía citada y presenta el interés histórico de que muestra los avances conseguidos en ambas técnicas, la telefonía y la fotografía.»



Alexander Bell hablando por teléfono

Mente y cerebro

Han empezado a aflorar los fundamentos biológicos de la conciencia, la memoria y otros atributos de la mente. Presentamos una panorámica general de este empeño investigador de profundidad suma

Gerald D. Fischbach

Esta mañana, Ruth me ha dado un poco de su mente. Estoy desde luego agradecido por su obsequio, aunque no sé dónde ponerlo ni tampoco sé demasiado bien qué es. Supongo que los imperativos corresponden al sistema límbico y que la información geográfica emana del hipocampo, pero no lo sé de cierto. Mi problema también inquietó a René Descartes; hace tres siglos, este filósofo consideraba la mente una entidad extracorpórea que se expresaba merced a la glándula pineal. Descartes se equivocaba en lo tocante a la pineal, pero el debate que sobre la relación entre mente y cerebro suscitó su teoría no ha cedido en intensidad. ¿De qué forma ejerce su influencia la mente inmaterial sobre el cerebro, y recíprocamente?

Descartes, al tratar esta cuestión, hallábase en desventaja. Ignoraba que el cerebro humano es la estructura más enrevesada del universo conocido, de complejidad suficiente para coordinar los dedos de un concertista o para crear un paisaje tridimensional a partir de la luz que incide en una retina bidimensional. No podía saber que la maquinaria del cerebro está construida y mantenida conjuntamente por genes y experiencias. Y como es obvio, desconocía que la versión actual es fruto de millones de años de evolución. El cerebro resulta difícil de comprender porque, a diferencia de un ordenador, su construcción no obedece a propósitos específicos ni se atiene a principios concretos de diseño. La selección natural, fuerza motriz de la evolución, es responsable.

De haber sabido Descartes todas estas cosas hubiera podido preguntarse, como los neurólogos modernos, si el cerebro posee complejidad suficiente para dar cuenta del misterio de la imaginación humana, de la memoria y de los estados de ánimo. La indagación filosófica ha de ser complementada por experimentos, que se cuentan hoy entre los más urgentes, apasionantes y dificultosos de toda la ciencia. Nuestra supervivencia, y posiblemente la del planeta, depende de que conozcamos mejor la mente humana. Los estudios empíricos necesarios resultarán más sencillos de acometer si convenimos en considerar la mente una sucesión de procesos mentales, en vez de una sustancia o un espíritu. En este contexto, el adjetivo es menos provocador que el sustantivo.

Las características más llamativas del cerebro humano son los grandes hemisferios encéfalicos, de manifiesta simetría, asentados a horcajadas sobre el núcleo central, que se extiende y desciende hasta la médula espinal. Estos hemisferios, de superficie rica en repliegues y circunvoluciones, se encuentran recubiertos por una corteza laminar y muy abundosa en células, de unos dos milímetros de espesor. La corteza cerebral se subdivide, atendiendo a criterios morfológicos y funcionales, en numerosas zonas de recepción sensorial, en zonas de control de actividades motoras y en zonas menos nítidamente definidas donde acontecen procesos asociativos. Muchos dan por supuesto que es aquí, en las regiones de interfase entre entradas y salidas, donde han de producirse las grandes síntesis de la vida mental.

Puede que no sea tan sencillo. Con frecuencia se establece identidad entre mente y conciencia, entendida ésta como un sentido subjetivo de percepción y conocimiento de sí mismo. La noción de un núcleo interior alerta y vigilante, que siente y actúa, constituye una metáfora sugestiva, pero no existe a priori razón para asignar a la conciencia una ubicación determinada, ni la hay tampoco para presumir siquiera que dicha conciencia global exista con carácter de entidad fisiológica unificada. Además, la mente no se reduce a la conciencia ni a la corteza cerebral. Los anhelos, los estados de ánimo, los deseos y las formas de aprendizaje subconsciente han de ser contados entre los fenómenos mentales en un sentido amplio. No somos zombies. Los afectos dependen de la función de las neuronas de igual manera que el pensamiento consciente.

Y retornamos así al órgano propiamente dicho. El cerebro nos plantea de inmediato su gran complejidad. Aunque el cerebro humano sólo pesa alrededor de kilo y medio, contiene unos cien mil millones de neuronas: número ingente, del mismo orden de magnitud que el de estrellas de la Vía Láctea, que no basta por sí solo para dar cuenta de la complejidad del cerebro. El hígado contiene tal vez unos cien millones de células, pero la acumulación de mil hígados no proporcionaría una vida interior más rica.

Parte de la complejidad cerebral reside en la diversidad de tipos de neuronas, a las que Santiago Ramón y Cajal, padre de las modernas ciencias del cerebro, describió como "...las misteriosas mariposas del alma, cuyo batir de alas quién sabe si esclarecerá algún día el secreto de la vida mental". Cajal comenzó sus monumentales estudios de las neuronas adultas y embrionarias hace unos cien años, cuando supo del método de Camillo Golgi para la tinción de neuronas con sales de plata. La gran ventaja de esta técnica, que llevaría a Cajal a su doctrina neuronal, reside en que la plata impregna a sólo algunas células, dejando intactas a la mayoría. Y

GERALD D. FISCHBACH ocupa la cátedra Nathan Marsh Pusey y dirige el departamento de neurobiología de la facultad de medicina de Harvard. Se formó en las universidades de Colgate y Cornell. Ha sido presidente de la Sociedad norteamericana de Neurociencias.

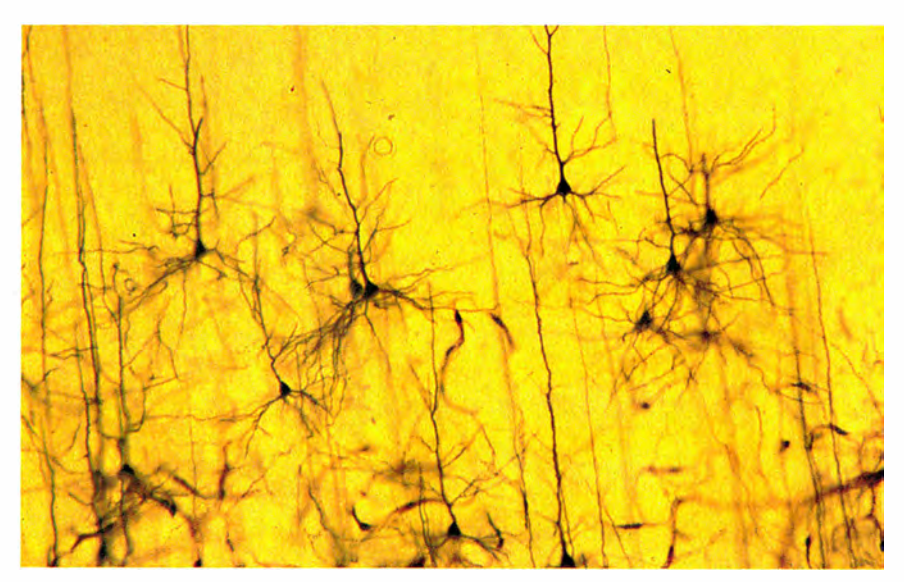


1. *JUGANDO AL ESCONDITE* (1940-42), un cuadro de Pavel Tchelitchew, capta la interacción entre la mente y el ambiente que influye en el desarrollo y arquitectura del cerebro. Las formas ocultas son figuras inmersas, delicada prueba de la función mental. Raíces, ramas y viñas sugieren la arborización cerebral y la capacidad de cambio de tales estructuras.

así, unas pocas destacaban entre la maraña del bosque. Al verlas, Cajal se percató inmediatamente de que el cerebro estaba constituido por unidades discretas y no por una red continua. En su descripción de las neuronas, éstas aparecen como células polarizadas que reciben señales en extensiones sumamente ramificadas de su cuerpo —las dendritas— y envían información a lo largo de prolongaciones no ramificadas, llamadas axones. La impregnación de Golgi reveló una gran diversidad morfológica en los cuerpos celulares, en las arborescencias dendríticas y en las longitudes de los axones. Cajal estableció una distinción básica entre células provistas de axones cortos, que comunican con sus vecinas, y células de axones largos, que se proyectan hasta otras regiones.

Mas no es la diversidad morfológica la única fuente de variación neuronal. La diversidad es mucho mayor todavía al examinar la diferenciación molecular. Aun cuando todas las células contienen el mismo conjunto de genes, una por una expresan o activan solamente un pequeño subconjunto. Se ha descubierto la expresión selectiva de genes en el seno de poblaciones tan homogéneas como las células amacrinas de la retina, las células de Purkinje en el cerebelo y las neuronas motrices de la médula espinal. Y si vamos más allá de las diferencias estructurales y moleculares, cabe efectuar distinciones más refinadas todavía al tomar en consideración sus vías de ingreso y sus proyecciones. ¿Será posible que cada neurona sea especial y única? Tenemos la certeza de que no es así, salvo en los casos más triviales. Y no debemos olvidar que el cerebro no está integrado por piezas intercambiables.

En vista de tan pasmosa diversidad resulta un alivio saber que caben ciertas simplificaciones. Hace varios años, Vernon B. Mountcastle, al trabajar sobre la corteza somatosensorial, y David H. Hubel y Torsten N. Wiesel,



2. LAS NEURONAS, reveladas por tinción de Golgi, transmiten impulsos nerviosos. La arquitectura celular del cerebro fue descubierta por Ramón y Cajal.

quienes se ocupaban de la corteza visual, obtuvieron un resultado de importancia. Observaron que las neuronas de similar función se encuentran agrupadas en columnas o rebanadas gruesas que se extienden a través de todo el espesor de la corteza. Un módulo típico de los integrados en la corteza visual, cuyas células componentes responden a una línea orientada de cierta forma, mide aproximadamente una décima de milímetro de anchura. El módulo puede contar con más de cien mil células, la gran mayoría de las cuales participan en circuitos locales dedicados a una función particular.

Además, todas las neuronas conducen la información de forma muy parecida. La información viaja a lo largo de axones en breves impulsos eléctricos, denominados potenciales de acción, el batir de alas de las mariposas de Cajal. Los potenciales de acción, que alcanzan una amplitud máxima de unos 100 milivolts y duran un milisegundo, son resultado del desplazamiento a través de la membrana celular de iones sodio, dotados de carga positiva, que pasan desde el fluido extracelular hasta el citoplasma intracelular.

La concentración extracelular de sodio decuplica la intracelular. La membrana en reposo mantiene un gradiente de potencial eléctrico de –70 milivolts; el citoplasma está cargado negativamente con respecto al exterior. Pero los iones de sodio no atraviesan con facilidad la membrana en reposo. Los estímulos físicos o químicos que reduzcan el gradiente de potencial, o despolaricen la membrana, aumentan su permeabilidad al sodio, y el flujo de este ion hacia el interior acentúa la despolarización de la membrana, con lo que la permeabilidad al sodio se incrementa todavía más.

Alcanzado un potencial crítico denominado "umbral", la realimentación positiva produce un efecto regenerativo que obliga al potencial de membrana a cambiar de signo. Es decir, el interior de la célula se torna positivo con respecto al exterior. Al cabo del milisegundo, la permeabilidad al sodio decae y el potencial de membrana retorna a –70 milivolts, su valor de reposo. Tras cada explosión de actividad iónica, el mecanismo de permeabilidad al sodio se mantiene refractario durante algunos milisegundos. La tasa de generación de potenciales de acción queda así limitada superiormente a unos 200 impulsos por segundo, o menos.

Aunque los axones puedan parecer hilos conductores aislados, no conducen los impulsos eléctricos de igual forma. No valdrían gran cosa como hilos eléctricos, pues su resistencia a lo largo del eje es demasiado grande y la resistencia de la membrana, demasiado baja. La carga positiva inyectada en el axón durante el potencial de acción queda disipada uno o dos milímetros más adelante. Para que la señal recorra varios centímetros es preciso regenerar frecuentemente el potencial de acción a lo largo del camino. La necesidad de reforzar repetidamente esta corriente eléctrica limita a unos 100 metros por segundo la velocidad máxima de viaje de los impulsos. Tal velocidad es inferior a la millonésima de la velocidad de una señal eléctrica por un hilo de cobre. Los potenciales de acción, las señales típicas, son pues señales de frecuencia bastante baja y conducidas a paso de tortuga. Una idea fugaz tiene forzosamente que depender de la temporización relativa de impulsos conducidos por muchos axones en paralelo y a través de los millares de conexiones que cada uno establece.

Los potenciales de acción no pueden saltar de una célula a otra. La comunicación entre neuronas viene casi siempre mediada por transmisores químicos que son liberados en las sinapsis, o puntos de contacto especializados. Cuando un potencial de acción llega al terminal de un axón son liberados transmisores alojados en diminutas vesículas, que resultan vertidos en una hendidura o intersticio de unos 20 nanómetros de anchura que separa la membrana presináptica de la postsináptica. Durante el apogeo del potencial de acción, penetran iones de calcio en el terminal nervioso; su movimiento constituye la señal determinante de la exocitosis sincronizada, esto es, la liberación coordinada de moléculas neurotransmisoras.

En cuanto son liberados, los neurotransmisores se enlazan con receptores postsinápticos, instando el cambio de la permeabilidad de la membrana. Se produce un efecto excitador cuando el desplazamiento de carga hace que la membrana se aproxime al umbral de generación de potenciales de acción, e inhibidor cuando la membrana resulta estabilizada en la vecindad del valor de reposo. Cada sinapsis produce sólo un pequeño efecto. Para determinar la intensidad (frecuencia de los potenciales de acción) de la respuesta, cada neurona ha de integrar continuamente hasta unas 1000 señales sinápticas, que no se suman de forma lineal sencilla. Cada neurona es una refinada computadora.

Se han descubierto numerosas categorías de neurotransmisores, variedad que reviste el mayor interés para la función cerebral. Desde la identificación del primer neurotransmisor, en 1921, la lista de candidatos ha ido creciendo aceleradamente. Su número ronda hoy la cincuentena. Hemos aprendido mucho sobre su mecanismo de síntesis, la forma y el momento en que se liberan, amén de cómo activan a los receptores de la membrana postsináptica.

El análisis a este nivel importa, sobre todo, para aquellas enfermedades psiquiátricas y neurológicas que arrojan luz sobre el funcionamiento de la mente. Por ejemplo, las drogas ansiolíticas, como el valium, aumentan la acción del ácido gamma-aminobutírico (GABA), un notable trans-

misor inhibidor. Los antidepresivos tetracíclicos, el prozac por ejemplo, refuerzan la acción de la serotonina, una indolamina que desempeña funciones dispares. La cocaína facilita la acción de la dopamina, mientras que ciertos antipsicóticos ejercen una acción antagonista contra esta catecolamina. La nicotina activa los receptores de acetilcolina, que se encuentran distribuidos por toda la corteza cerebral. Para ahondar en las bases químicas del pensamiento y la conducta hará falta conseguir datos más precisos atinentes a los sitios de acción de estos poderosos agentes, así como descubrir ligandos más selectivos, esto es, moléculas que se enlazan con los receptores.

La potencia de esta metodología orientada de la molécula a la mente puede quedar ilustrada por avances recientes en el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia, la más común y catastrófica de las pérdidas de coherencia del pensamiento. Entre las drogas antipsicóticas clásicas se cuentan las fenotiacinas (como el thorazine) y las butirofenonas (por ejemplo, haldol). Tales agentes determinan mejoría en las alucinaciones, delirios, manierismos, disgregación del pensamiento, etc., esto es, en los síntomas "positivos" de la esquizofrenia, que se tornan evidentes en grado sumo durante los episodios psicóticos agudos. No son en cambio tan efectivos en el tratamiento del autismo, el ensimismamiento y el desinterés por el habla, síntomas "negativos" destacados durante los intervalos interpsicóticos. Además, al ser administrados en el tratamiento de episodios agudos de la enfermedad, todos ellos provocan sutiles movimientos anormales (de ahí su nombre de "neurolépticos"). Su administración prolongada suele producir una enfermedad catastrófica, denominada discinesia tardía. Este mal se caracteriza por contorsiones y movimientos involuntarios, a veces incesantes, del tronco y las extremidades; el síndrome puede perdurar mucho después de cesar la administración del medicamento.

¿Por qué habría de producir también síntomas de naturaleza motora un agente que afecta a la función mental? La respuesta estriba en que los antipsicóticos tradicionales impiden que la dopamina se enlace con sus receptores. Para valorar la importancia de este hallazgo, sépase que, en el tegmento ventral, situado en el interior del mesencéfalo, existen agrupaciones de neuronas cuyo soma abunda en dopamina y cuyos axones se proyectan extensamente hasta la corteza prefrontal y las estructuras subcorticales, incluidos los ganglios basales, que participan en muchos aspectos del control de la motricidad. La corteza prefrontal se ve implicada en la esquizofrenia, por contener circuitos que se encuentran activos durante la manipulación de información simbólica y en un tipo de memoria de breve duración conocida por "memoria funcional". Las neuronas de esta región pueden formar una suerte de unidad de procesamiento central.

Una nueva droga, la clozapina, afecta tanto a los síntomas negativos de la esquizofrenia como a los positivos. Y lo que es de máxima importancia: la clozapina no induce discinesia tardía (aunque sí otros efectos indeseables). El descubrimiento de nuevos miembros de la familia de receptores de dopamina puede proporcionar la explicación de la eficacia peculiar y la selectividad de este antipsicótico.

Cabe agrupar a los receptores de transmisores en dos grandes superfamilias (cada vez más numerosas), basadas en su secuencia de aminoácidos y en presunciones relativas a la disposición y forma que adoptan sus moléculas cuando entran a formar parte de la membrana en que hállanse incrustadas. Acaba de idearse un esquema más detallado de clasificación de receptores, que incorpora la arquitectura molecular a los criterios tradicionales de función y enlace con ligandos. Basándose en esta información adicional de carácter molecular, una de las superfamilias de receptores es la constituida por canales iónicos, proteínas capaces de formar poros acuosos a través de los cuales pueden los iones infiltrarse y cruzar la membrana; son responsables de los cambios de permeabilidad ya explicados. La otra superfamilia, de la que forman parte los receptores de dopamina, no forma canales. En lugar de eso, sus miembros interactúan con una membrana proteínica vecina, que descompone un enlace fosfato de alta energía perteneciente a un trifosfato de guanosina (GTP). Este proceso inicia una cascada de reacciones bioquímicas. Tales efectos mediados por proteínas G son de instauración lenta y más duraderos que las respuestas directamente reguladas por receptores. Resulta, pues, poco verosímil que sean mediadoras de transmisiones sinápticas rápidas, de punto a punto, en el seno del cerebro; se encargarán más bien de modular la respuesta de los canales iónicos al ser objeto de estímulo; determinan la ganancia del sistema, lo mismo que los pedales del piano permiten modular la acción de las teclas.

El primer gen de receptor dopamínico se aisló hace cuatro años, habiéndose partido de la hipótesis según la cual el receptor se asemejaría a otros receptores cuyo acoplamiento con proteínas G era conocido. Esta poderosa estrategia de selección por "homología" llevó en plazo breve a la identificación de otros cuatro receptores de dopamina. Una de las adiciones recientes, bautizada con el imaginativo nombre D4, ha atraído no poca atención. La afinidad con que el receptor se traba con la dopamina y clozapina es altísima. Dato de igual importancia es que, según parece, el gen D4 no se expresa en los ganglios basales, descubrimiento que puede explicar la ausencia de discinesia tardía. La localización precisa del receptor D4 en el seno de la corteza prefrontal puede revelar el origen de alucinaciones, o, cuando menos, uno de los componentes de la maquinaria cerebral que han sufrido descarrío en la esquizofrenia.

La lentitud de acción de las drogas psicoactivas presenta un problema desconcertante. Las interacciones psicótropo-receptor son inmediatas; empero, la resolución de los síntomas de esquizofrenia, depresión y otros desórdenes requiere varias semanas. Las consecuencias primeras de la ligadura del medicamento no pueden constituir la única explicación de su eficacia. Este problema desemboca en un examen más general de los mecanismos por los cuales podría el ambiente alterar al cerebro.

La investigación de las sinapsis de dopamina ha proporcionado también información sobre el curso de la drogadicción. La cocaína, que se liga, inhibiéndola, a una proteína encargada de transportar dopamina, alejándola de su punto de acción, es una de las drogas potenciadoras más enérgicas conocidas. Se habla ya de una ruta neuronal que pudiera ser diana de todas las sustancias causantes de adicción —anfetaminas, nicotina, alcohol y opiáceos. En esta senda destaca cierta subdivisión de los ganglios basales, el nucleus accumbens. La investigación futura de las neuronas de esta región permitirá conocer mejor la conducta de búsqueda de drogas. Tal vez revelen mecanismos de la motivación en general.

Se podría pensar que la diversidad estructural, funcional y molecular descrita hasta aquí podría proporcionar base suficiente para la función

mental. Es menester, sin embargo, considerar una dimensión más: la plasticidad, la tendencia al cambio que poseen las sinapsis a resultas de la actividad cerebral. La plasticidad teje el tapiz del que depende la continuidad de la vida mental. Los potenciales de acción no se limitan a la codificación de información, sino que sus efectos metabólicos secundarios alteran los circuitos a través de los cuales se transmiten.

La plasticidad sináptica constituye la base de los modelos neurológicos conexionistas, sumamente informativos, que Geoffrey E. Hinton describe más adelante. Con mayor generalidad, la plasticidad multiplica la complejidad predeterminada por un molde fijo cualquiera, sea de caracteres moleculares o de funciones cerebrales. Ofrece un sustrato más rico todavía para los fenómenos mentales.

Tras este breve repaso a la biología de la sinapsis, podemos imaginar muchas vías de modificación de la eficacia sináptica. Podemos, por ejemplo, intensificar la liberación de transmisores incrementando ligeramente la cantidad de calcio que ingresa en cada terminal nervioso con cada potencial de acción. La probabilidad de activación del receptor postsináptico puede ser modificada y, a escala temporal más amplia, las variaciones de actividad pueden alterar el número de receptores funcionales. Los incrementos o decrementos en el número de receptores funcionales, cuya producción requiere tiempo, pueden explicar el retardo de los agentes psicoterapéuticos en mostrar su eficacia. Más allá de las alteraciones funcionales de las sinapsis tenemos que la actividad puede alterar el número o ubicación de las propias sinapsis. Al quedar silentes sus vecinos, brotan de los axones nuevas extremidades; las ramas terminales de las arborescencias dendríticas se remodelan sin cesar.

Los cambios sinápticos a corto plazo asociados a formas sencillas de aprendizaje van acompañados de modificación molecular de proteínas. Una de tales modificaciones es la fosforilación, esto es, la adición o ligadura de un grupo fosfato. La fosforilación, estimulada de ordinario por transmisores y drogas que actúan a través de receptores acoplados por proteínas G, ejerce profundos efectos sobre la función de las proteínas. Pero las proteínas se degradan en tiempos cuya escala va desde minutos a días. La conservación de recuerdos perdurables, quizá toda una vida, exige alteraciones más estables, como las asociadas a cambios permanentes en la expresión de genes. Los genes de actividad inmediata (GAI) se activan en seguida por breves ráfagas de potenciales de acción y pueden proporcionar un enlace crucial. Como es de esperar en conmutadores maestros que desencadenan en el cerebro cambios de larga duración, los GAI codifican factores de transcripción, vale decir, proteínas reguladoras de la expresión de otros genes.

Se han conseguido algunas pruebas de que la actividad de impulso refuerza la expresión de genes que codifican factores tróficos, proteínas promotoras de la supervivencia de neuronas. El aforismo "lo que no se usa se pierde" puede tener pronto su correlato químico específico. Pero están por determinar las acciones de cada factor de transcripción y su pertenencia al caso.

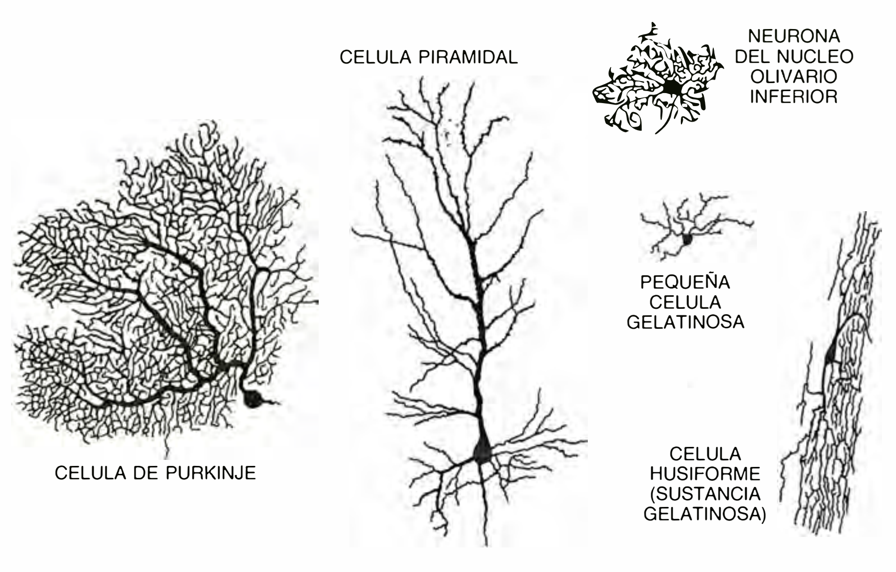
Otro centro de indagación en los fundamentos de la memoria es el constituido por el fenómeno de "potenciación a largo plazo" (PLP), un incremento persistente de la eficacia sináptica consecutivo a breves períodos de estimulación. La atención se ha concentrado en las sinapsis del hipocampo, porque los datos clínicos y experimentales han mostrado que esta región de la corteza participa en formas de memoria que exigen deliberación consciente. En ciertas sinapsis del hipocampo, la PLP persiste durante semanas. En estas mismas uniones, la PLP satisface al criterio hebbiano de aprendizaje, pues precisa de una coincidencia en las actividades pre- y postsinápticas. La PLP no se produce cuando la neurona postsináptica es inactivada durante la estimulación presináptica que ha de precederla. Donald O. Hebb sugirió esta relación en un libro suyo de 1949, *The Organization of Behavior*, presentándola como fundamento para la formación durante el aprendizaje de nuevas agrupaciones neuronales organizadas. Su principio ha sido repetido tan a menudo que ha adquirido fuerza de ley.

La transmisión sináptica en el hipocampo está mediada por glutamato, el transmisor excitador más común en el cerebro; la PLP de tipo hebbiano es bloqueada por el ácido aminofosfonovalérico (APV), un antagonista selectivo de uno de los tipos de receptores de glutamato. El APV debilita también la capacidad de las ratas para aprender tareas que requieran claves espaciales. Es probable que no se trate de mera coincidencia, pero está por demostrar que estas observaciones se hallen en relación causal. Se ha clonado ya el gen que codifica al receptor de glutamato sensible al APV, por lo que es de esperar que, en un futuro cercano, se efectúen pruebas en ratones transgénicos portadores de receptores mutados. La tarea no será sencilla. La plasticidad del cerebro y la verosimilitud de que, dada la importancia del fin, la selección natural haya proporcionado otras rutas, puede complicar la cuestión.

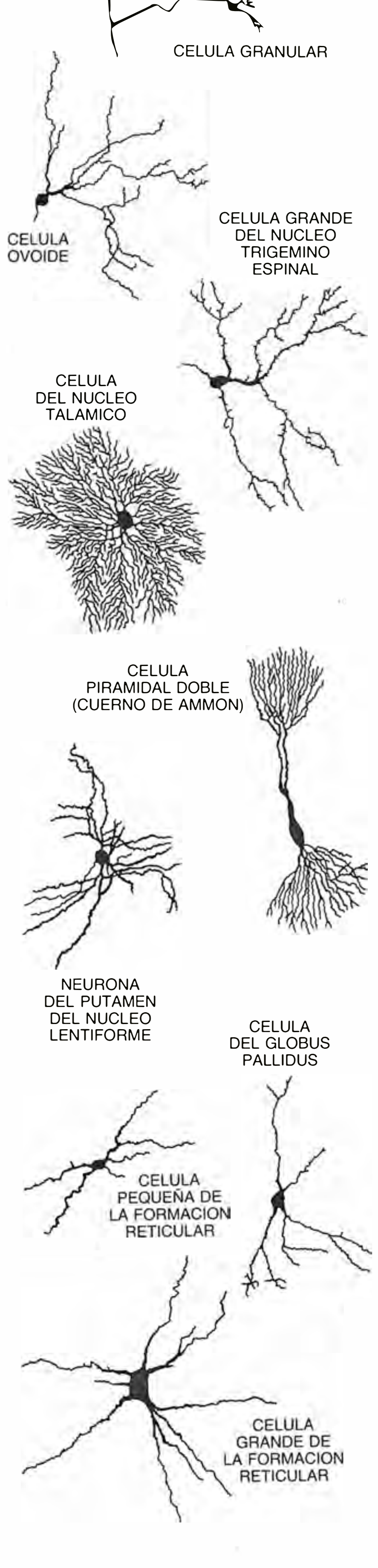
Aunque las fuerzas conducentes a modificaciones plásticas del cerebro ya formado son ubicuas e incesantes, conviene recalcar la precisión y estabilidad global del esquema general de conexionado. No nos sería posible percibir el ambiente ni movernos coordinadamente —y no digamos ya, pensar— de no ser así. Siempre que se aborden las funciones cerebrales superiores, habrá que tomar en cuenta la forma precisa en que las neuronas se encuentran interconectadas.

Con diversas moléculas transportadas a lo largo de los axones se han podido cartografiar las vías intraencefálicas. Tales moléculas informadoras se tornan visibles en una buena preparación del tejido. Se han descubierto también las conexiones recurriendo a microelectrodos de punta muy fina, ubicados lo suficientemente cerca del soma neuronal o de un axón como para detectar las diminutas corrientes generadas al paso de un potencial de acción. Cada una de estas técnicas ha revelado en la corteza cerebral mapas topográficos ordenados. La superficie del cuerpo está representada en el gyrus o convolución poscentral de la corteza cerebral, a pesar de que las neuronas corticales distan tres sinapsis de los receptores sensoriales de la piel. Análogamente, la corteza visual primaria ubicada en el polo occipital del cerebro evidencia un mapa que se corresponde, punto por punto, con el mundo visual. El orden es manifiesto en cada uno de los primeros estadios de relevo de la ruta hacia la corteza; y se ha encontrado orden topográfico en las proyecciones que van de las cortezas primarias a los centros superiores.

Para valorar la finísima precisión que alcanza el conexionado, bastará con traer a colación el descubrimiento realizado treinta años atrás por Hubel y Wiesel, quienes determinaron que las neuronas de la corteza visual primaria (V1) responden a segmentos rectilíneos o aristas de una determinada orientación, mas no a los pequeños puntos de luz que activan las neuronas de entrada de la retina y del núcleo geniculado lateral



3. LA VARIEDAD ESTRUCTURAL DE LAS NEURONAS (*que vemos como siluetas tomadas de preparaciones por el método de Golgi*) contribuye a la vasta capacidad de las neuronas para almacenar, recuperar, utilizar y expresar información.



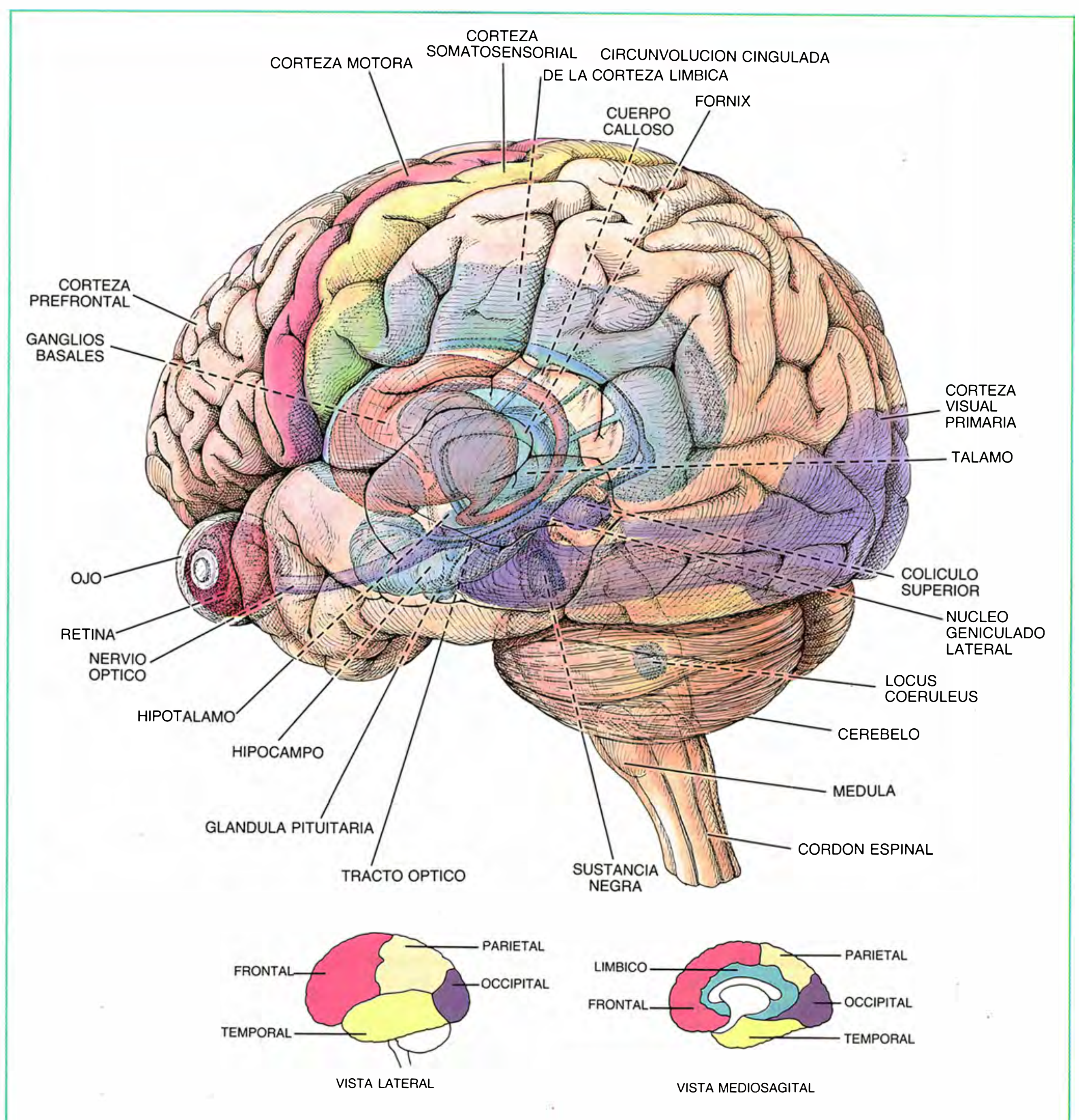
del tálamo. Tal respuesta implica que las neuronas de V1 se encuentran conectadas, vía el núcleo geniculado lateral, a células ganglionales retinianas yacentes a lo largo de una línea de la orientación preferida.

Conocemos con cierto detalle la anatomía de los principales sistemas motores y sensoriales, no así el esquema de conexiones entre las cortezas asociativas participantes y los grandes núcleos subcorticales de los hemisferios cerebrales. Los experimentos de Goldman-Rakic están concebidos para descifrar el diagrama de conexiones de la corteza prefrontal del mono, al objeto de que proporcionen una anatomía más completa de la memoria. Nuestra carencia de información sobre conexiones similares en el cerebro humano es tremenda. Contrariamente a lo que sucede con los bloques componentes moleculares y con el funcionamiento de las neuronas, no podemos dar por supuesto que las complejidades de la conectividad cortical vayan a conservarse en especies diferentes. Después de todo, es la intrincada complejidad de dicha red la que distingue a *Homo sapiens* de los restantes seres vivos.

¿De qué manera llega a producirse la especificidad de las conexiones sinápticas durante el desarrollo? Se cree que las fases iniciales del crecimiento de los axones hacia el exterior y de la selección de sendas se producen con independencia de la actividad neuronal. La porción genéticamente determinada del programa de crecimiento se evidencia en lo completo del esquema de conexionado que se forma durante la vida embrionaria. Pero en cuanto las extremidades apicales de los axones llegan a la región apropiada, la selección de dianas concretas hállase influida por impulsos nerviosos que se originan en el seno del cerebro o que son estimulados por fenómenos del entorno. La formación de sinapsis durante un período crítico del desarrollo puede depender de un tipo de competencia entre axones en la que resultan favorecidos los que están debidamente activados. También influyen las hormonas esteroides en la formación de sinapsis durante el desarrollo inicial, en ciertas regiones del cerebro cuando menos.

Las pautas del flujo intracerebral de información durante la ejecución de tareas mentales no son fáciles de determinar valiéndonos sólo de la investigación anatómica de los circuitos ni del estudio de la plasticidad. Los correlatos neuronales de las funciones mentales superiores son objeto de búsqueda directa en primates despiertos, entrenados para realizar tareas que exigen juicio, planificación o memoria, o las tres capacidades. Este enfoque tan exigente reclama una instrumentación muy refinada, diseños experimentales muy elaborados y meses de entrenamiento, hasta que el mono piensa los mismos pensamientos que el experimentador. Las sesiones de toda una noche escuchando potenciales de acción amplificados y generados por una o dos neuronas, seguidos por días de análisis de datos, son cosa habitual. El progreso es lento, pero han aflorado generalizaciones importantes.

Uno de los principios de máxima



El cerebro, órgano de la mente

El cerebro humano, sede de la inteligencia, creatividad y memoria, consta de alrededor de un billón de células, de las cuales unos cien mil millones son neuronas, concatenadas en redes. Las grandes subdivisiones anatómicas del cerebro ofrecen un mapa rudimentario de sus capacidades. A nivel somero, el cerebro parece mostrar simetría bilateral, estando sus hemisferios derecho e izquierdo conectados por el cuerpo calloso y otros puentes axonales. Su base consta de estructuras como la médula, que regula las funciones autónomas (por ejemplo, la respiración, la circulación y la digestión), y el cerebelo, que se encarga de coordinar los movimientos. Entre ambos se encuentra el sistema límbico (*azul*), colección de estructuras que intervienen en la conducta emotiva, la memoria a largo plazo y otras funciones.

La capa superficial de ambos hemisferios tiene un par de milímetros de espesor y recibe el nombre de corteza. Su área total es de 1,5 metros cuadrados. La porción evolutivamente más antigua de la corteza forma parte del sistema límbico. La neocorteza, más joven, está dividida en lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital, separados por surcos o pliegues profundos. Casi todos los fenómenos de pensamiento y percepción se traducen en impulsos eléctricos nerviosos, denominados potenciales de acción, que se mueven sobre la corteza y a través de ella. Algunas regiones cerebrales dotadas de funciones especializadas han sido estudiadas con detalle, como la corteza motora (*rosa*), la corteza somatosensorial (*amarillo*) y la vía óptica (*morado*). De la actividad colectiva de todas las regiones cerebrales aflora la mente.

importancia establece que los sistemas sensoriales están organizados de manera jerárquica. Es decir, las neuronas responden a aspectos cada vez más abstractos de estímulos complejos al crecer la distancia —medida en número de sinapsis desde la fuente. Así lo demuestra que las neuronas de V1 respondan a líneas y no a meros puntos. Otro principio importante es que la información no va por una sola vía; antes bien, las diferentes características de una misma percepción se procesan en sendas paralelas. Un jugador de tenis que de cuando en cuando baja a la red quizá se alarmase al saber que el movimiento, el color y la forma de una bola son procesados en distintos centros visuales de la corteza cerebral. La separación de estas corrientes de información comienza en la retina; permanecen segregadas en el núcleo geniculado lateral y en la corteza visual primaria, en ruta hacia los centros visuales superiores.

Se ha hallado una situación similar en el sistema auditivo. El grupo de Mark Konishi, del Instituto de Tecnología de California, ha demostrado que la localización de fuentes sonoras por el búho de granero se funda en las diferencias de fase y amplitud interaurales. Las diferencias de amplitud y fase son procesadas en diferentes sendas a través de tres relevos sinápticos en el cerebro. Parece verosímil que este tipo de procesamiento en paralelo caracterice asimismo a otros sistemas sensoriales, cortezas asociativas y sendas motoras.

¿Dónde vuelve a ensamblarse la información? ¿En qué momento adquiere conciencia el sujeto de la aproximación de la bola? Los campos receptivos de las neuronas de los centros superiores son mayores que los hallados en estaciones de relevo anteriores, con lo que supervisan una fracción mayor del mundo exterior. Zeki describe en su artículo un modelo basado en conexiones de retroalimentación desde células de campo receptivo amplio hasta células de la corteza visual primaria dotadas de elevada resolución espacial. Tales circuitos de retroalimentación podrían coordinar la actividad de neuronas situadas en la corteza primaria dotadas de elevada resolución espacial y de células que responden a características más abstractas del estímulo, dondequiera que esté ubicado. Francis Crick y Christof Koch se ocupan, más adelante, del papel que desempeña en la conciencia visual una oscilación de 40 ciclos por segundo en la tasa de activación neuronal, observable en toda la corteza. Tales oscilaciones, descubiertas por Wolf J. Singer y su equipo, del Instituto Max Planck de Investigación Cerebral en Frankfurt, pueden sincronizar el disparo de las neuronas que responden a distintos componentes de una escena perceptiva y constituir, por tanto, correlato neural directo de la conciencia.

Konishi ha identificado las primeras neuronas del cerebro del búho que responden a una combinación de diferencias interaurales de fase y amplitud, mas no a cada uno de estos parámetros presentados por separado. Tales neuronas, alojadas en el colículo inferior del cerebro, activan un programa motor que hace volverse al búho hacia la fuente sonora.

En el sistema visual del mono, ciertas "células faciales" situadas en el surco temporal inferior representan seguramente el máximo nivel de abstracción identificado hasta el momento. Estas neuronas responden a rostros, pero no a otros estímulos visuales. Pudiera ser que existieran en nuestros cerebros células similares. Las lesiones en la región correspondiente del lóbulo temporal provocan prosopagnosia, deficiencia selectiva en la que se pierde la facultad del reconocimiento de caras. En el sistema auditivo del pinzón cebra (otra vez aves), se evidencia una elevada abstracción en ciertas neuronas de los cerebros de todos los machos, que responden a la compleja canción de su padre, pero no a tonos puros ni a los cánticos de otros individuos macho de la misma especie.

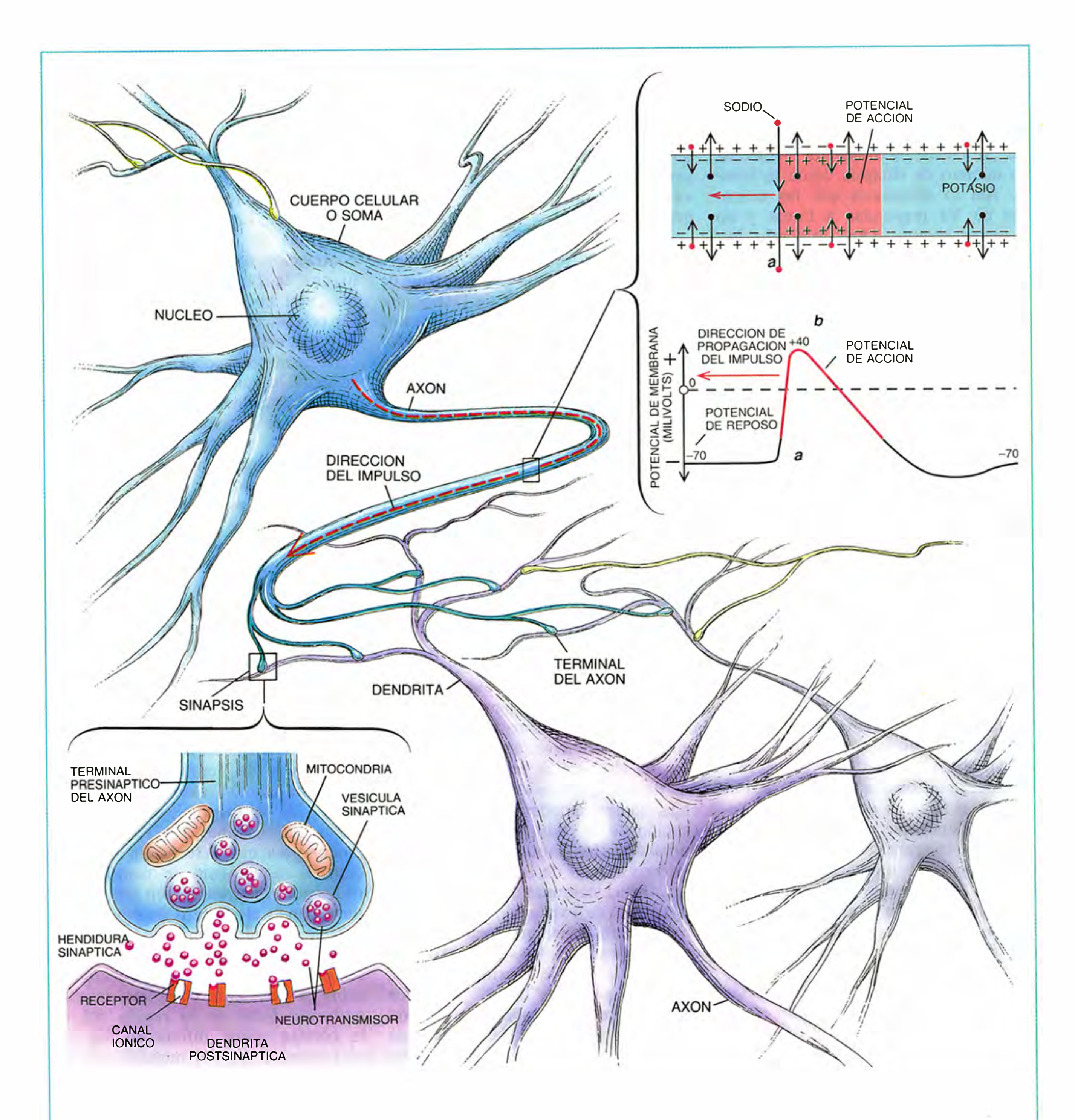
¿Cuántas neuronas habrán de alterar su tasa de excitación para señalar un percepto coherente, una forma o gestalt? Según la tesis más extrema, una célula puede bastar. ¿Existe, pues, una neurona "facial" para cada rostro? Parece improbable, en razón de principios básicos. Perdemos cada día millares de neuronas, por lo que sería imprudente comprometer demasiada información en una sola. Un argumento de mayor peso se funda en experimentos recientes, probatorios de que la banda de sintonía de las células faciales es bastante amplia: responden a rostros de rasgos similares más que a un rostro particular concreto. No se conoce el número de neuronas que ha de ser activado antes de que aflore el reconocimiento, pero los datos encajan mejor con una codificación rala ("sparse coding") que con la activación global o difusa.

Las células faciales poseen homólogas en el lado motor. Se han identificado en ciertos invertebrados neuronas "de mando" que desencadenan pautas de acción prefijadas, del tipo "todo o nada"; verbigracia, conductas estereotípicas de fuga. Apostolos P. Georgopoulos ha descubierto una clase de neuronas de mando en la corteza motora del mono (convolución precentral) en las que se codifica la dirección de movimiento del antebrazo. La excitación de estas neuronas no está asociada con la contracción de un músculo particular ni con la fuerza de un movimiento muscular coordinado. Lo mismo que las células faciales del lóbulo temporal, las neuronas individuales de la corteza motora poseen una banda de sintonía bastante ancha.

El vector obtenido al sumar las frecuencias de disparo de muchas neuronas guarda mejor correlación con la dirección de movimiento que la actividad de cualquier célula individual. El vector se evidencia varios milisegundos *antes* de la contracción de los músculos oportunos y del movimiento real del brazo. Forzoso es que sea un signo de planificación motora. Por lo general, el vector se deduce de menos de un centenar de neuronas, por lo que tal vez la codificación rala sea norma también en la corteza motora, como lo es en el surco temporal.

Un paso importante en este nivel de análisis ha de consistir en la producción de fenómenos mentales por estimulación eléctrica focal. El equipo de William Newsome ha tomado ese camino. Ha entrenado a monos para que determinen la dirección de movimiento de puntos aleatoriamente distribuidos en una pantalla. Cuando el número de puntos que exhibían movimiento neto se situaba en la vecindad del valor umbral que consentía emitir juicios coherentes sobre la población completa, la estimulación focal de la región V5 de la corteza visual influía en los juicios perceptivos del mono.

Los ataques cardíacos y otros desdichados "experimentos de la naturaleza" han proporcionado también importante información sobre correlatos neuronales de fenómenos mentales. Antonio R. Damasio y su esposa Hanna prosiguen, aquí, una larga tradición investigadora de desórdenes del habla en pacientes neurológicos. Requiere este trabajo un examen minucioso con una batería de tests concebidos para poner de manifiesto las deficiencias más sutiles. El matrimonio Damasio adelanta la teoría de que el lenguaje puede ser entendido como un sistema tripartito: formación de palabras, representación de conceptos y mediación entre una y otra. De ser cierto que el lenguaje

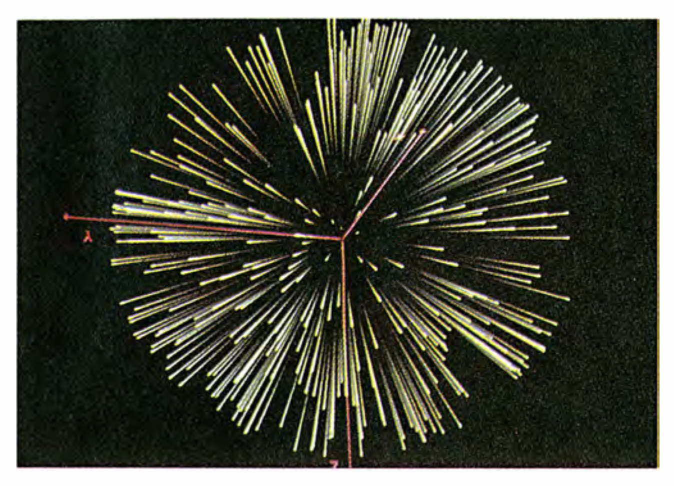


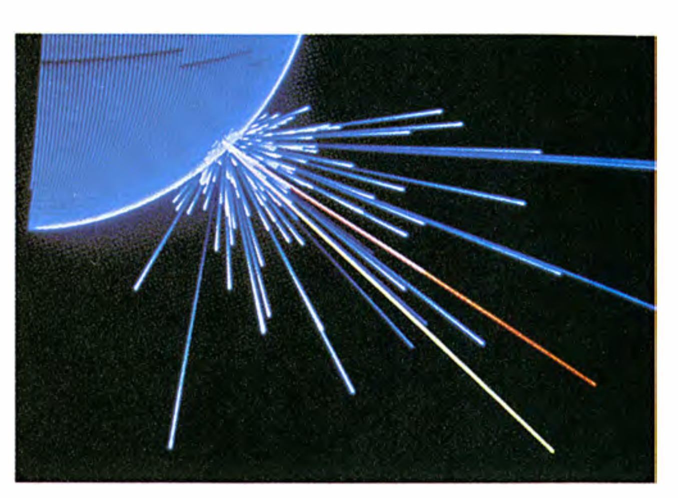
Las comunicación entre neuronas

Una neurona excitada (*turquesa*) aporta información a otras neuronas (*violeta*) generando potenciales de acción. Estas señales se propagan a lo largo del único axón de la célula, a modo de olas, y son convertidas en señales químicas en las sinapsis.

Cuando una neurona se halla en reposo, su membrana externa mantiene una diferencia de potencial de unos –70 milivolts (la superficie interior es negativa con respecto a la superficie exterior). La membrana en reposo es más permeable a los iones potasio que a los iones sodio, como indican las longitudes de las flechas negras del inserto del ángulo superior derecho. Al estimular la célula aumenta la permeabilidad al sodio, lo que provoca el paso de cargas positivas al interior (*a*). Este ingreso de cargas dispara un impulso, esto es, una momentánea inversión del potencial de la membrana (*b*). El impulso es iniciado en la unión del cuerpo celular con el axón y se desplaza alejándose del soma celular (*flechas rojas*).

Cuando el impulso alcanza los terminales axónicos de la neurona presináptica induce la liberación de neurotransmisores (*abajo, a la izquierda*), que se difunden a través de un estrecho intersticio y se enlazan en los receptores de la membrana postsináptica. Provocan con ello la apertura de canales iónicos y, con frecuencia, también la generación de potenciales de acción en la neurona postsináptica. Para mayor claridad, el tamaño de varios elementos no corresponde a su verdadera escala.





4. INTENCION de un mono de mover un brazo, puesta de manifiesto por la actividad eléctrica de neuronas de la corteza motora. Los impulsos se registraron con microelectrodos. Cada segmento representa la frecuencia con que se excitan neuronas individuales. El diagrama computarizado de la izquierda muestra la actividad neuronal correspondiente al movimiento completo del brazo; el diagrama de la derecha muestra la actividad de neuronas que controlan el movimiento en una sola dirección (*segmento amarillo largo*). La dirección del vector de población (*línea naranja*) se aproxima mucho a la del movimiento real. Las medidas fueron efectuadas por Apostolos P. Georgopoulos y colaboradores, de la Universidad Johns Hopkins.

ha evolucionado para ser instrumento de comprensión y comunicación eficiente de conceptos, la revelación de su anatomía funcional nos portaría al corazón mismo de la materia mental.

El fenómeno de los miembros fantasma, que se experimenta con gran realismo, recomienda cautela antes de atribuir carácter de mecanismo universal a los principios de codificación rala o de localización. Los miembros amputados pueden ser percibidos como integrantes del cuerpo o de "uno mismo". Un dolor profundo, de quemazón, constituye uno de los más desesperantes componentes del síndrome. Resulta imposible hallar un área local en la cual sean experimentadas tales sensaciones. Se ha intentado eliminar el dolor en miembros fantasma por resección de nervios periféricos, por destrucción de vías nerviosas ascendentes o por eliminación de regiones sensoriales del cerebro; pero en ningún caso se ha suprimido la percepción del dolor. Cabe en lo posible que la respuesta emocional denominada dolor exija la activación de regiones muy dispersas del cerebro.

El futuro de la neurociencia cognitiva depende de nuestra capacidad para estudiar el cerebro vivo. La tomografía por emisión positrónica (TEP) y la confección de imágenes por resonancia magnética (IRM) resultan sumamente prometedoras a este respecto. Estas técnicas no invasivas de confección de imágenes se fundan en un estricto acoplamiento entre actividad neuronal, consumo energético y flujo sanguíneo regional. Tales relaciones fueron señaladas ya por Sir Charles Scott Sherrington en 1890, quedando fundadas más tarde sobre bases cuantitativas por Seymour S. Kety y Louis Sokoloff. El cerebro no se encuentra jamás en reposo completo. Además, los incrementos de flujo sanguíneo regional que detectan IRM y TEP no son grandes (se mueven en el intervalo de 20 al 50 por ciento). Por tanto, las mediciones obtenidas por TEP e IRM son resultado de complejos algoritmos de sustracción que nos permiten distinguir el patrón de flujo sanguíneo durante la tarea mental del patrón de reposo o patrón de control. La asignación de cambios en el flujo sanguíneo a estructuras específicas se funda en una exacta superposición de las imágenes computadas sobre mapas anatómicos precisos.

En el momento actual, ninguna de estas técnicas proporciona resolución espacial suficiente para representar columnas corticales individuales. Además, la lenta resolución temporal de ambas técnicas de preparación de imágenes exige que las tareas mentales se repitan una y otra vez durante la sesión de grabación.

Pronto sabremos exactamente cuántos transmisores y receptores de transmisores hay en el cerebro y en qué lugar se concentra cada uno. Dispondremos también de una imagen más completa de las acciones de los neurotransmisores, sin olvidar las interacciones múltiples de moduladores liberados a la vez. Y será mucho más lo que aprendamos sobre las moléculas que afectan a la diferenciación y degeneración neuronal. Las moléculas de la mente no son especiales y únicas; muchos de los neurotransmisores son aminoácidos corrientes que hallamos por doquier en todo el organismo. De igual manera, en los estudios de regulación hormonal o de los factores tróficos que influyen en la supervivencia y diferenciación de neuronas tampoco han aparecido principios nuevos o moléculas específicas del cerebro. El gran problema consiste, pues, en determinar de qué forma modulan estas moléculas el diagrama de cableado funcional del cerebro y de qué manera da origen esta red funcional nerviosa a los fenómentos mentales.

En última instancia, será esencial especificar el significado exacto de afirmar que los acontecimientos mentales presentan correlación con señales eléctricas. Precisamos de una teoría a este nivel de análisis.

¿Será la mente una propiedad emergente de la actividad eléctrica y metabólica del cerebro? Se denominan propiedades emergentes las no explicables por mera consideración de las partes componentes tomadas de una en una. Por ejemplo, el corazón late porque su marcapasos interno se basa en el influjo y eflujo de ciertos iones. Pero no cabe comprender ese automatismo sin examinar conjuntamente la magnitud y la cinética de todos los flujos. Una vez conseguido, ¿qué resta por explicar en términos fisiológicos? Puede que, de forma análoga, las explicaciones biológicas de los acontecimientos mentales se tornen más evidentes en cuanto se hallen más claramente definidas las funciones nerviosas componentes. Dispondremos entonces de un vocabulario más apropiado para la descripción de la mente emergente.



Desarrollo cerebral

Durante el desarrollo fetal se sientan las bases de la actividad mental, al tiempo que miles de millones de neuronas establecen las conexiones. La actividad neural resulta decisiva para llevar a término ese proceso

Carla J. Shatz

El cerebro humano adulto posee más de cien mil millones de neuronas, conectadas de forma intrincada y específica para permitir la memoria, la visión, el aprendizaje, el pensamiento, la conciencia y otras facultades de la mente. Entre los rasgos sobresalientes del sistema nervioso adulto destaca la precisión de sus conexiones. Nada en esa compleja estructura parece haberse dejado al azar. Una configuración de tamaña complejidad resulta más sorprendente si se cae en la cuenta de que, en las primeras semanas de gestación, los órganos de los sentidos ni siquiera están conectados con los centros cerebrales. Durante el desarrollo fetal, las neuronas deben generarse en número y localización adecuados. Los axones que se propagan desde ellas deben seguir el camino exacto hacia sus destinos y establecer finalmente la conexión correcta.

¿Cómo se tienden conexiones neurales tan precisas? De acuerdo con cierta hipótesis, sería el propio cerebro el que establece las conexiones a medida que progresa el desarrollo del feto, a imagen de lo que sucede en el proceso de fabricación de un ordenador, en el que los microcircuitos ("chips") y los componentes se montan y se conectan según un diagrama prefijado. Siguiendo con la comparación, la pulsación de un interruptor biológico, en algún momento de la vida prenatal, encendería el ordenador. Esta hipótesis postula que toda la estructura del cerebro está grabada en un programa básico biológico —probablemente en el ADN— y que el órgano no empieza a funcionar hasta que se ha terminado la red de circuitos.

Pero la investigación acometida a lo largo de los últimos diez años revela que la biología del desarrollo del cerebro se gobierna por principios muy distintos. Las conexiones neurales definitivas se establecen a partir de la remodelación de un esbozo inmaduro en el que sólo se insinúa el modelo adulto. Aunque las personas nacen con casi todas las neuronas que van a poseer en la vida adulta, el peso del cerebro del recién nacido apenas es la cuarta parte del peso del adulto. El cerebro crece porque las neuronas aumentan de tamaño y se incrementa el número de axones y dendritas, así como la cuantía de conexiones que establecen.

Los estudiosos del desarrollo del cerebro han observado que, para alcanzar la precisión de la configuración del adulto, resulta imprescindible la función neural: hay que estimular el cerebro. Se ha comprobado que los bebés que, durante el primer año de vida, permanecían la mayor parte del tiempo en la cuna presentaban un desarrollo lentísimo. Algunos no empezaban a incorporarse hasta los 21 meses de edad y no llegaban al 15 % los que andaban a los tres años. Para que los niños alcancen un desarrollo normal deben ser estimulados mediante el tacto, el habla y las imágenes. Partiendo de estas observaciones, han surgido partidarios de los ambientes muy ricos que estimulen el desarrollo de los pequeños. Pero no hay pruebas de que la estimulación extraordinaria suponga especial ventaja.

1. FETO HUMANO DE 7 SEMANAS DE EDAD y unos tres centímetros de talla. Se aprecian los ojos y las extremidades y se distingue ya el cerebro. Para completar el desarrollo es necesaria la estimulación, y aquél no concluye en muchos sistemas neurales hasta un avanzado período de la vida neonatal.

Queda mucho camino por recorrer hasta que podamos enunciar tajantemente qué tipos de estímulos sensoriales favorecen la formación de determinadas conexiones neurales en los recién nacidos. A modo de primer paso hacia la comprensión de ese proceso, los neurobiólogos han centrado su atención en el desarrollo del sistema visual en diferentes especies animales, insistiendo en los estadios neonatales. Resulta fácil, en las condiciones dominantes en ese estado, controlar las experiencias visuales y observar las respuestas a pequeños cambios. El ojo del mamífero difiere poco de una especie a otra. Existe otro hecho fisiológico que convierte al sistema visual en objeto valioso de estudio: sus neuronas son esencialmente las mismas que las que se encuentran en otras partes del cerebro. Por las razones indicadas, los resultados de estos estudios son perfectamente aplicables al sistema nervioso humano.

Pero quizá la ventaja más importante sea que, en el sistema visual, podemos correlacionar, de manera precisa, función con estructura, e identificar la vía que conduce desde el estímulo externo hasta la respuesta fisiológica. La respuesta se inicia cuando los conos y los bastones de la retina transforman la luz en señales nerviosas. Estas células envían los impulsos a las interneuronas, las cuales transmiten, a su vez, las señales a las neuronas de salida de la retina, denominadas células ganglionares. Los axones de las células ganglionares, que forman el nervio óptico, conectan con el grupo de neuronas del cerebro que constituyen el núcleo geniculado lateral. Las células del núcleo geniculado lateral

CARLA J. SHATZ es profesora de neurobiología en la Universidad de California en Berkeley. Inició su formación en Radcliffe, que culminó con el doctorado en Harvard. Sus estudios sobre el desarrollo de las conexiones en el sistema visual de los mamíferos le han valido muchos reconocimientos, incluido su reciente ingreso en la Academia Americana de Artes y Ciencias.

NUCLEO GENICULADO LATERAL
CORTEZA VISUAL PRIMARIA
NERVIO OPTICO
TRACTO OPTICO
CAMPO MONOCULAR
CAMPO BINOCULAR
CAMPO MONOCULAR

2. VIA VISUAL en el adulto, que evidencia la separación de los axones. Los correspondientes al ojo derecho están representados en rojo y los axones correspondientes al izquierdo, en azul. Las células ganglionares vecinas de cada ojo envían sus axones a neuronas inmediatas del núcleo geniculado lateral. De forma análoga, las neuronas del núcleo geniculado distribuyen sus axones por la corteza visual. El sistema crea un patrón topográfico ordenado que explica, en parte, la visión binocular.

envían la información visual a neuronas específicas, ubicadas en la capa 4 de las seis que integran la corteza visual primaria. Esta región cortical ocupa el lóbulo occipital en cada hemisferio cerebral.

Dentro del núcleo geniculado lateral, los axones de las células ganglionares de la retina de cada ojo se encuentran estrictamente separados: los axones de un ojo alternan con los del otro, dando lugar de esta forma a una serie de capas específicas para cada ojo. Los axones que parten del núcleo geniculado lateral terminan a su vez en regiones delimitadas de la capa cortical 4. Las regiones correspondientes a cada ojo interdigitan unas con otras para formar columnas de dominancia ocular.

Para establecer los circuitos visuales durante el desarrollo, los axones deben recorrer largas distancias hasta que alcanzan las estructuras diana. Las células ganglionares de la retina





3. DESARROLLO NEURAL del sistema visual, ilustrado aquí mediante un trazador radiactivo inyectado en el humor vítreo del ojo izquierdo. Las imágenes corresponden a una vista superior del sistema visual del gato. Sólo las áreas que reciben información del ojo inyectado aparecen marcadas (*zonas blancas*). En el núcleo geniculado lateral (*arriba, a la izquierda*), la mayoría de los axones procedentes del ojo izquierdo terminan en capas en el núcleo derecho, aunque las conexiones de la vía visual determinan que parte del marcador se localice en el núcleo izquierdo. Se observa una delimitación similar en las columnas de dominancia ocular de la capa 4 de la corteza visual (*abajo, a la izquierda*); las brechas corresponden a regiones con axones del ojo sin inyectar. El patrón del adulto presenta un marcado contraste con sus formas inmaduras, que se muestran a la derecha. Los axones inmaduros no se han separado todavía: por ello el marcador se distribuye uniformemente.

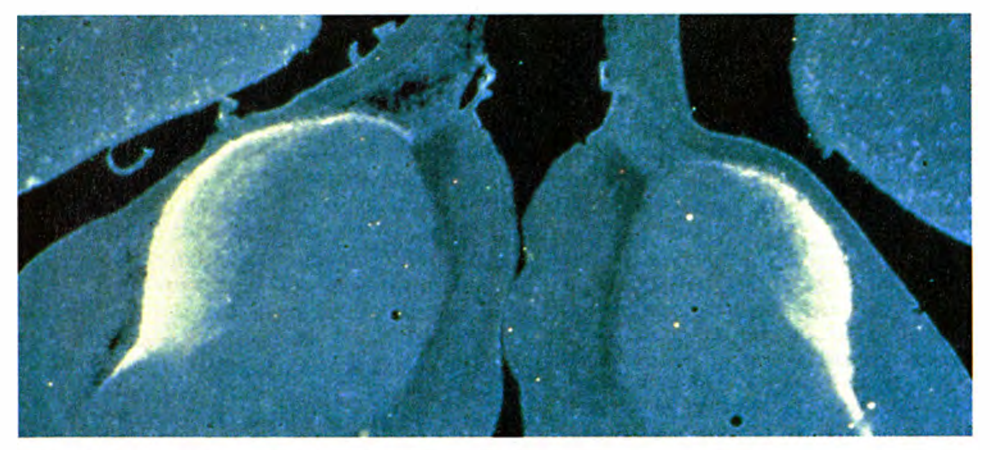
se generan dentro del ojo. Las neuronas del núcleo geniculado lateral se forman en el diencéfalo, una estructura embrionaria que dará lugar al tálamo y al hipotálamo. Las células de la capa 4 se originan a partir del telencéfalo, estructura precursora de la corteza cerebral. Desde el inicio del desarrollo fetal, estas tres estructuras se encuentran separadas por una distancia equivalente a varios diámetros celulares. Aun así, los axones identifican y entablan contacto de manera topográficamente correcta, es decir, células próximas entre sí pertenecientes a una misma estructura envían sus axones a células vecinas localizadas en la región diana.

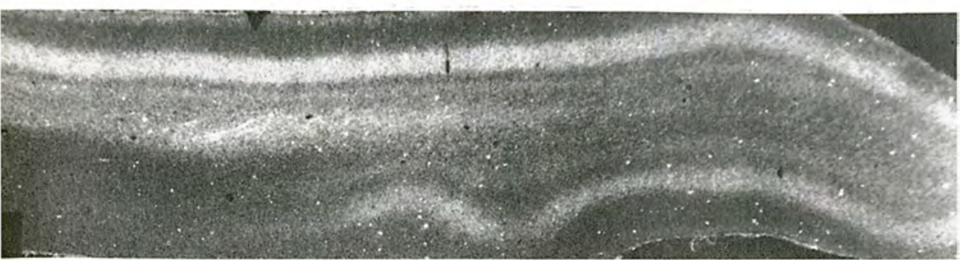
Este proceso de desarrollo puede compararse con el tendido de nuevas líneas telefónicas entre casas de ciudades alejadas. Para unir Madrid con Bilbao, por ejemplo, hay que salvar varias capitales de provincia. Una vez en Bilbao, las líneas deben dirigirse al distrito adecuado (diana) y luego a la dirección correcta (localización topográfica).

Corey Goodman, de la Universidad de California en Berkeley, y Thomas Jessel, de Columbia, han demostrado que, en la mayoría de los casos, los axones reconocen inmediatamente la vía adecuada y crecen a lo largo de ella para seleccionar la diana específica con una precisión finísima. Se cree que una especie de "sensor molecular" guía a los axones en crecimiento. Gracias a sus extremos especializados, o conos de crecimiento, los axones reconocen las vías apropiadas. Realizan esta función detectando una serie de moléculas específicas dispuestas a lo largo del recorrido, o liberadas a partir de células situadas en el decurso de esa vía. La propia diana puede también liberar las señales moleculares necesarias. Eliminar estas señales (mediante manipulación genética o quirúrgica) puede comportar que los axones crezcan sin rumbo fijo. Pero una vez han alcanzado sus dianas, todavía les queda a los axones escoger la dirección adecuada. A diferencia de la selección de la vía y el destino, la elección de la dirección no es inmediata, pues implica la corrección de muchos errores iniciales.

La primera pista de que la selección de la dirección no se establece bien de forma inmediata llegó con los ensayos que empleaban trazadores radiactivos. La inyección de trazadores en etapas sucesivas del desarrollo fetal permite perfilar el curso y el patrón de las proyecciones axónicas. Con ello se ha demostrado, además, que algunas estructuras emergen en diferentes etapas del desarrollo, lo que puede complicar ulteriormente la selección de la dirección adecuada.

Pasko Rakic, de la Universidad de Yale, ha comprobado que, en la vía visual de los monos, las conexiones que aparecen entre la retina y el núcleo geniculado lateral se establecen en primer lugar. Se entablan luego las conexiones entre el núcleo geniculado lateral y la capa 4 de la corteza visual. Otros estudios han mostrado que, en gatos y primates (hombre incluido), las capas del núcleo geniculado lateral se desarrollan durante el período prenatal, antes de que se constituyan conos y bastones de la retina (y, por tanto, antes de que la visión sea posible). Mientras completaban su formación posdoctoral en Harvard, Simon LeVay, Michael P. Stryker y la autora observaron que el gato no nacía con las columnas de la capa 4 de la corteza visual. Más tarde determiné que, incluso antes, durante la vida fetal, el felino carece de capas en el núcleo geniculado lateral. Estas estructuras visuales de tanto interés surgen de forma gradual en estadios sucesivos.





Las características funcionales de las neuronas, al igual que su estructura arquitectónica, no alcanzan su especificidad hasta etapas posteriores de la vida. Los registros mediante microelectrodos de la corteza visual de gatos y monos recién nacidos revelan que la mayoría de las neuronas de la capa 4 responde por igual a la estimulación visual de cualquiera de los dos ojos. En el adulto, cada neurona de la capa 4 responde fundamentalmente, si no de manera exclusiva, a la estimulación de un solo ojo. Semejante hallazgo nos dice que, durante el proceso de selección de dirección, los axones deben corregir sus primeros "errores" mediante la eliminación de la información procedente del ojo "inadecuado".

En 1983, en colaboración con mi colega Peter A. Kirkwood, aportamos nuevas pruebas de que los axones ajustan con precisión sus conexiones; trabajábamos con cerebros de feto de gato de 6 semanas de edad (el período de gestación del gato dura unas 9 semanas). Extrajimos una porción significativa de la vía visual —la comprendida entre las células ganglionares de ambos ojos y el núcleo geniculado lateral— y la colocamos *in vitro* en una cámara especial acondicionada para mantener las células vivas. (La inserción de microelectrodos en el feto resulta endiabladamente difícil.) El dispositivo mantuvo las células vivas unas 24 horas. Aplicamos después pulsos eléctricos a ambos nervios ópticos con el fin de estimular los axones de las células ganglionares y hacer que generaran señales nerviosas (potenciales de acción). Descubrimos que las neuronas del núcleo geniculado lateral respondían a las células ganglionares y comprobamos que recibían información de ambos ojos. En

el adulto, las capas responden sólo a la estimulación del ojo apropiado.

La aparición de dominios funcionales del tipo de las capas y columnas de dominancia ocular indica que los axones corrigen los errores cometidos durante la selección de dirección. El proceso de selección en sí depende del esquema de ramificación de los axones individuales. En 1986, David W. Sretavan, doctorando de mi laboratorio, examinó el proceso con mayor detalle. Partiendo de fetos de gato marcó selectivamente, en etapas sucesivas del desarrollo, los axones de las células ganglionares a lo largo de toda su extensión, desde el cuerpo celular situado en la retina hasta sus terminaciones en el núcleo geniculado lateral.

Observó que, en las etapas más primitivas del desarrollo, cuando los axones de las células ganglionares acaban de entrar en el núcleo geniculado lateral (a la quinta semana de gestación), esos axones adoptan una forma muy simple de bastón, con un cono de crecimiento en su extremo. Unos días más tarde, los axones que emergen de ambos ojos adquieren un aspecto "piloso": poseen brazos laterales cortos cuan largos son.

La presencia de ramificaciones laterales a esta edad implica que la información aportada por un ojo se mezcla con la aportada por el otro. Con otras palabras, las regiones neurales aún han de adoptar la estructura del adulto, en la que cada ojo tiene sus propias regiones específicas. A medida que progresa el desarrollo, de los axones brotan complejas ramificaciones terminales y se pierden las ramas laterales. Muy pronto, los axones de cada ojo poseen terminaciones profusamente ramificadas, aunque limitadas a la capa que les corresponde. Los axones de un ojo que atraviesan el territorio perteneciente a los del otro ojo son lisos y carecen de ramificaciones.

La secuencia de los cambios operados en el patrón de ramificación que se observa durante el desarrollo indica que las conexiones del adulto se van trabando a medida que procede la remodelación de los axones, y ésta viene instada por crecimiento o regresión selectiva de distintas ramificaciones. Se observa que los axones crecen hacia muchas direcciones dentro de las estructuras diana y después eliminan las direcciones equivocadas.

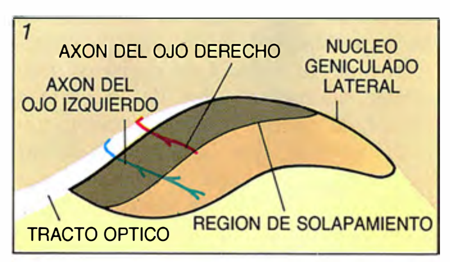
Una explicación posible de la remodelación de los axones apuntaría hacia la existencia de señales moleculares específicas, dispuestas en la superficie de las células diana. Mas, a pesar del atractivo que encierra, semejante hipótesis carece de suficiente soporte experimental. Hay otra explicación más sólida, la que defiende la intervención de todas las neuronas diana en el juego. Se produce una suerte de pugna entre estímulos informativos que se resuelve con la formación de áreas funcionales específicas.

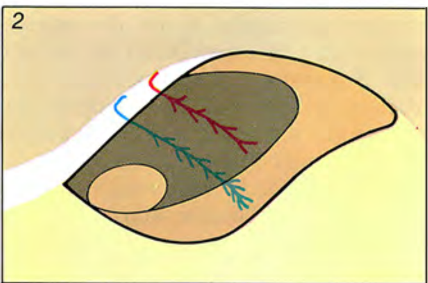
Los experimentos de David H. Hubel, de la facultad de medicina de Harvard, y de Torsten N. Wiesel, de la Universidad Rockefeller, aportaron una importante clave relativa a la naturaleza de las interacciones competitivas entre los axones por las células diana. En los años setenta, estando ambos en Harvard, estudiaron la formación de cataratas en niños. Por observaciones clínicas se sabía que, si esta enfermedad no se trata a tiempo, provoca la ceguera permanente del ojo ocluido. Para emular este efecto, Hubel y Wiesel cerraron los párpados a gatos recién nacidos; y hallaron que bastaba una semana de ceguera para perturbar la formación de las columnas de dominancia ocular. Los axones del núcleo geniculado lateral que representaban al ojo cerrado ocupaban una área más pequeña de lo normal en la capa 4 de la corteza. Los axones del ojo abierto, en cambio, ocupaban áreas mayores de lo habitual.

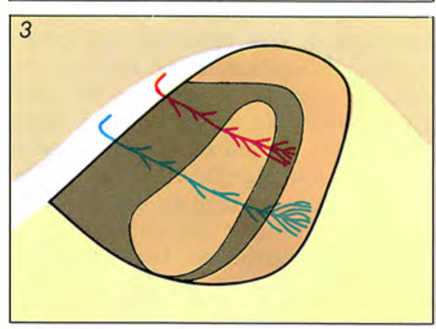
Hubel y Wiesel mostraron, además, que tales efectos se limitaban a un período crítico. Cuando las cataratas se desarrollan en el adulto y son tratadas mediante cirugía, no provocan ceguera permanente. Al parecer, el período crítico ha finalizado mucho tiempo atrás, motivo de que no se resientan las redes de circuitos del cerebro.

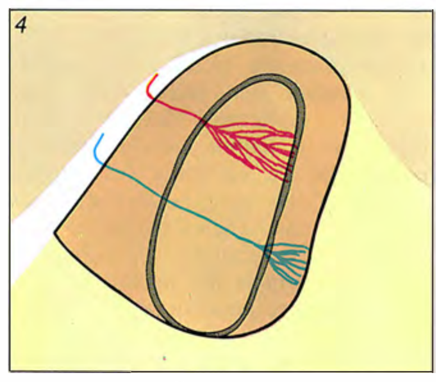
Estas observaciones sugieren que las columnas de dominancia ocular se forman en virtud del uso del circuito visual. Los axones del núcleo geniculado lateral de cada ojo compiten por un territorio común en la capa 4. Cuando se utilizan por igual, las columnas de los dos ojos son idénticas. El uso desigual conduce a un reparto dispar del territorio correspondiente de la capa 4.

¿De qué modo la utilización del circuito visual provoca consecuencias anatómicas permanentes? El uso del sistema visual supone la formación de potenciales de acción cada vez que un estímulo luminoso se transforma en señal neural y es conducida por los axones de las células ganglionares hacia el cerebro. Quizá los efectos del cierre del ojo en el desarrollo de las columnas de dominancia ocular se produzcan como consecuencia de la llegada de menos potenciales de acción procedentes







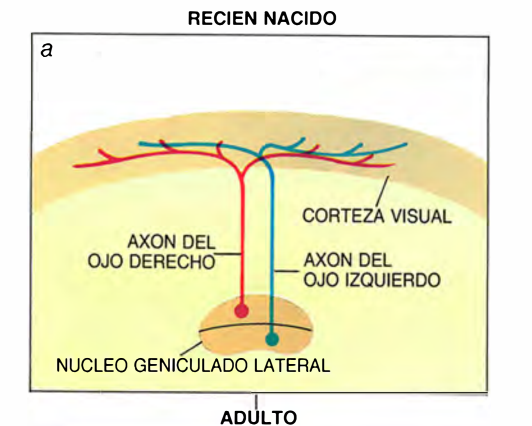


4. REMODELACION AXONICA en el núcleo geniculado lateral, que se produce fundamentalmente antes del nacimiento. En las fases precoces del desarrollo (*1*), los axones procedentes del ojo derecho e izquierdo son simples y terminan en su extremo con un cono de crecimiento. La región sombreada representa la superposición de información procedente de ambos ojos. Tras el desarrollo posterior (*2*), los axones presentan multitud de ramas laterales. Pronto empiezan a perder algunas de éstas y se observa la aparición de ramas terminales mucho más complejas (*3*). Finalmente, estas ramas ocupan los territorios que les corresponden para crear las capas específicas de cada ojo (*4*).

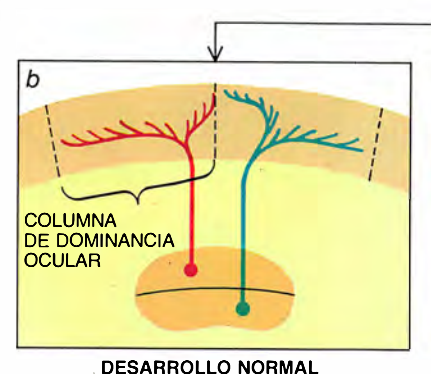
Desarrollo y función neural

Distínguese el sistema visual en desarrollo por la canalización de la información que recibe: cada ojo adopta su propio territorio en la corteza visual. Mas, para llegar a término, el proceso necesita la estimulación de las neuronas. En los experimentos realizados con ojos de gato, por ejemplo, los axones del ojo izquierdo y del ojo derecho se solapan en la capa 4 de la corteza visual en el momento del nacimiento (*a*). Los estímulos visuales producirán la separación de los axones y la formación de columnas de dominancia ocular en la corteza (*b*). Este desarrollo normal puede bloquearse con la inyección de tetrodotoxina; entonces, ni se separan los axones ni aparecen las columnas de dominancia ocular (*c*). Otra forma de obstruir el desarrollo consiste en mantener un ojo cerrado, privándolo así de la estimulación; los axones del ojo abierto ocupan entonces un territorio de la corteza mayor del que les corresponde.

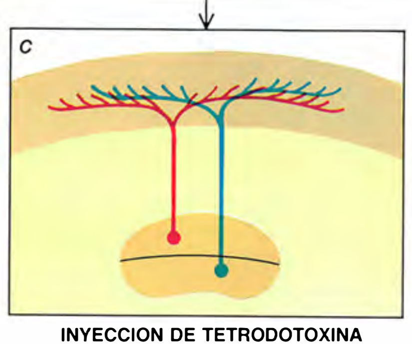
RECIEN NACIDO



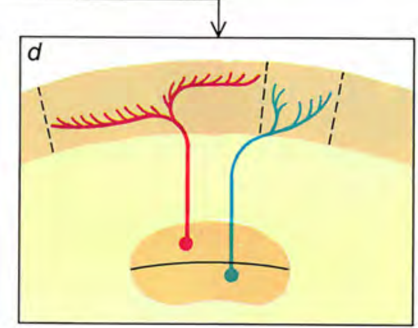
ADULTO



DESARROLLO NORMAL



INYECCION DE TETRODOTOXINA



PRIVACION DE LA VISION MONOCULAR

del ojo ocluido. Si tal acontece, el bloqueo de todos los potenciales de acción durante el período crítico de la vida posnatal evitaría que los axones de ambos ojos adoptaran los patrones correctos, lo que provocaría un desarrollo anormal de la corteza visual. Stryker y William Harris, cuando el segundo realizaba el posdoctorado en Harvard, llegaron a ese resultado sirviéndose de tetrodotoxina para bloquear los potenciales de acción de las células ganglionares. Observaron que las columnas de dominancia ocular de la capa 4 no se formaban (las capas en el núcleo geniculado lateral, en cambio, permanecían intactas, pues ya se habían formado *in utero*).

Pero los potenciales de acción no bastan, por sí solos, para crear los patrones separados en la corteza. La actividad neural no puede ser aleatoria, sino bien definida en el tiempo y en el espacio, y ocurrir a través de tipos especiales de sinapsis. Stryker y su asociado Sheri Strickland, de la Universidad de California en San Francisco, demostraron que la estimulación simultánea y artificial de todos los axones de los nervios ópticos evita la separación de los axones del núcleo geniculado lateral en columnas de dominancia ocular dentro de la capa 4. A pesar de la similaridad del resultado con el conseguido mediante tetrodotoxina, existe una diferencia importante. Aquí los potenciales de acción de las células ganglionares están presentes, pero todos al mismo tiempo. La división para formar las columnas en la corteza visual, por otro lado, se produce cuando se estimulan asincrónicamente los dos nervios.

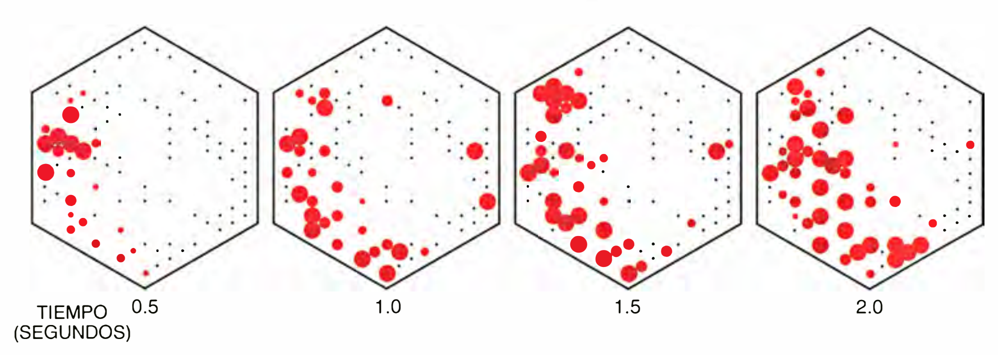
En cierto sentido, pues, las células que descargan al mismo tiempo establecen las mismas conexiones. El ritmo de generación de los potenciales de acción resulta decisivo a la hora de determinar qué conexiones sinápticas se refuerzan y mantienen y cuáles se debilitan y eliminan. En circunstancias normales la visión actúa correlacionando la actividad de las células ganglionares vecinas, puesto que las células reciben información de las mismas regiones del campo visual.

¿Cuál es el mecanismo sináptico que refuerza o debilita las conexiones? Ya en 1949 Donald O. Hebb, de la Universidad McGill, propuso la existencia de sinapsis especiales que llevarían a cabo esta tarea. La señal de refuerzo en estas sinapsis se incrementaría cuando coincide la actividad de la célula presináptica (la célula que suministra el impulso de entrada) con la actividad de la célula postsináptica (la célula que recibe el impulso). La confirmación de la existencia de las "sinapsis de Hebb" parte de la investigación del fenómeno de la potenciación a largo plazo en el hipocampo. Se ha demostrado que la actividad presináptica y postsináptica simultánea en el hipocampo provoca aumentos graduales en la fuerza de transmisión sináptica entre las células implicadas, estado de refuerzo que dura de horas a días.

Se admite que estas sinapsis desempeñan un papel esencial en la memoria y el aprendizaje. El trabajo del equipo de Wolf Singer, del Instituto Max Planck de Investigación Cerebral en Frankfurt, y del grupo de Yves Fregnac, de la Universidad de París, denuncian también la presencia de las sinapsis de Hebb, en la corteza visual, durante el período crítico, aunque se desconocen sus rasgos peculiares.

Tampoco sabemos de qué modo la actividad simultánea provoca cambios a largo plazo en la transmisión. Se admite que la célula postsináptica

5. ACTIVIDAD DE LA RETINA, registrada fotograma a fotograma cada 0,5 segundos por un conjunto de microelectrodos en disposición hexagonal (*puntos negros*); muestra sincronía local. Cada diagrama representa el patrón y la intensidad de la descarga de los potenciales de acción (*en rojo*) de células ganglionares individuales. La ola de actividad barre la retina desde la región inferior izquierda hasta la superior derecha.



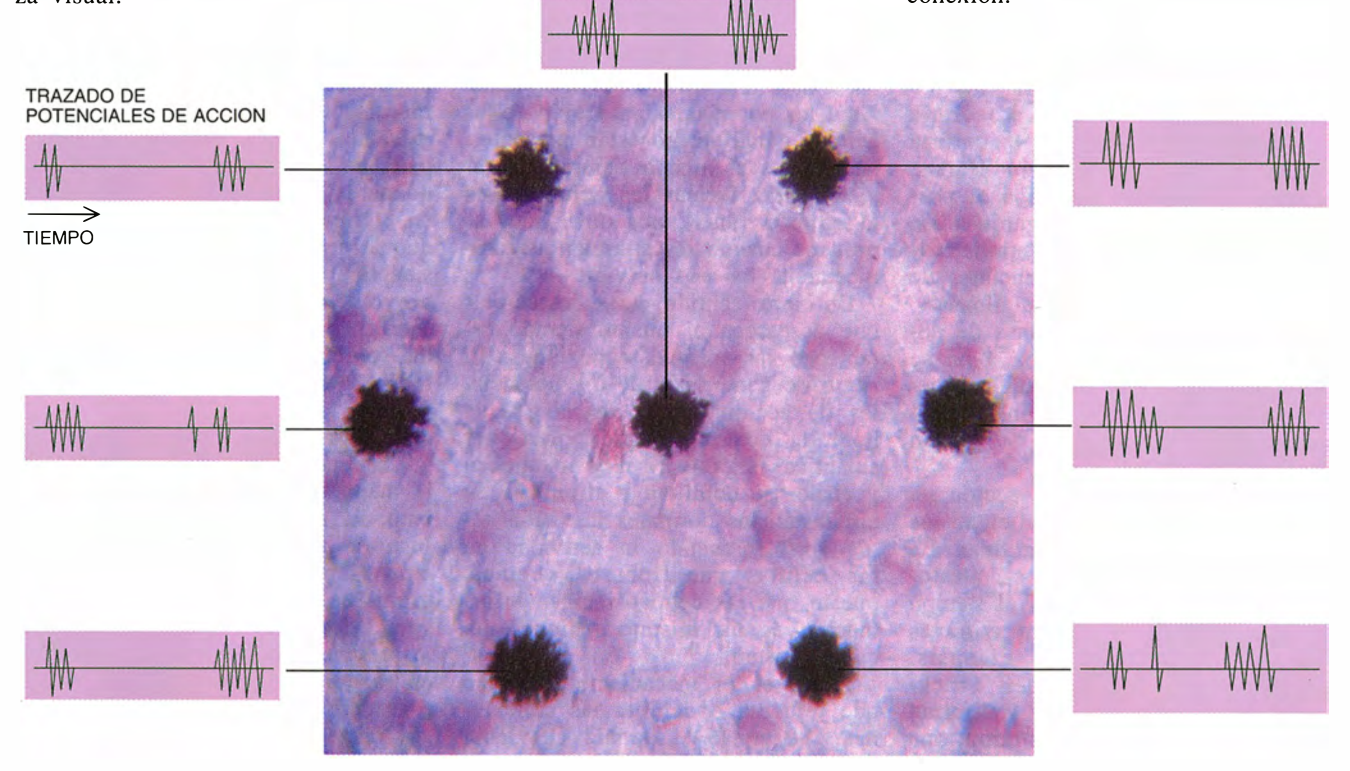
detecta la coincidencia de la actividad presináptica y, por ello, devuelve una señal a todas las entradas presinápticas activas. Pero eso no es todo: durante la formación de las columnas de dominancia ocular, las entradas que no se hallan en actividad al mismo tiempo se debilitan y son eliminadas.

Se impone, pues, postular la existencia de un mecanismo para el debilitamiento de las sinapsis en función de la actividad. Este debilitamiento, en forma de depresión a largo plazo, tendría lugar cuando los potenciales de acción presinápticos no se acompañan de actividad postsináptica. Las sinapsis que cuentan con esta propiedad (contraria a las sinapsis de Hebb) se han observado en el hipocampo y en el cerebelo. De acuerdo con los resultados de Stryker y Strickland, tales sinapsis podrían hallarse también en la corteza visual.

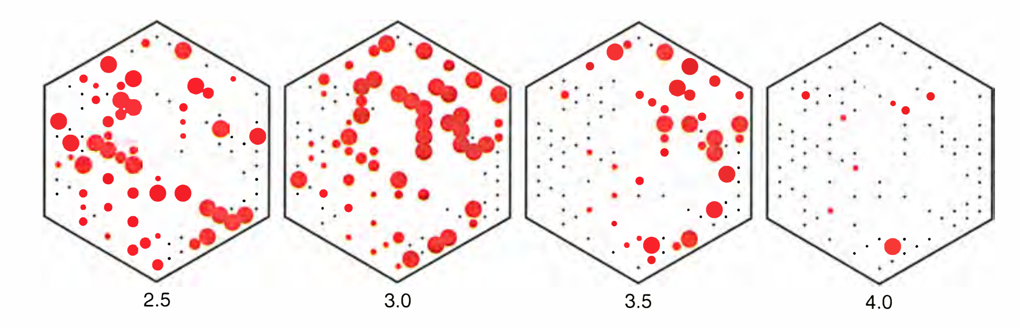
Se desarrolla un proceso muy similar a la remodelación axónica conforme las motoneuronas de la médula espinal van estableciendo conexiones con los músculos efectores. En el adulto, cada fibra muscular es activada por una sola motoneurona. Pero una vez las motoneuronas entablan los primeros contactos con las fibras musculares, cada fibra recibe información de muchas motoneuronas. Entonces, tal como ocurre en el sistema visual, se eliminan algunas señales y se crea el patrón de conexiones típico del adulto. Sabemos ya que el proceso de eliminación requiere patrones temporales específicos de potenciales de acción generados por las motoneuronas.

La necesidad de estos patrones temporoespaciales específicos de actividad neuronal puede compararse al proceso que se lleva a cabo para comprobar que las llamadas telefónicas que se efectúan desde una ciudad (el núcleo geniculado lateral del sistema visual) conectan con los domicilios adecuados en la localidad de destino (la corteza visual). Cuando dos vecinos del núcleo geniculado lateral llaman a sendos domicilios vecinos de la corteza, ambos teléfonos sonarán a la vez; así se corrobora que las relaciones entre vecinos han persistido durante el proceso de tendido de la circuitería.

Ahora bien, si uno de los dos vecinos en el núcleo geniculado lateral conecta por error con una zona muy distante de la capa 4 o con zonas que reciben información del otro ojo, el teléfono de su destinatario raramente sonará de forma simultánea, si es que suena, con el de su vecino. Esta disonancia conducirá al debilitamiento y a la eliminación de tal conexión.



6. POTENCIALES DE ACCION de la retina en desarrollo, registrados mediante microelectrodos (*manchas negras*). Los electrodos detectan corrientes pequeñas extracelulares que circulan cuando las células ganglionares emiten una descarga. Todas las células se disparan al mismo tiempo y después permanecen en reposo hasta una nueva descarga.



Los trabajos descritos hasta ahora se refieren a la remodelación de las conexiones, una vez el animal es capaz de ver o moverse. Pero, ¿qué ocurre en fases más tempranas del desarrollo? ¿Pueden estos mecanismos de remodelación axónica operar antes incluso de que el cerebro responda a la estimulación del mundo externo? Mi equipo imaginó que podíamos hallar la respuesta estudiando el proceso de formación de las capas en el núcleo geniculado del gato. Al fin y al cabo, ni conos ni bastones están ya formados durante la mayor parte del período de desarrollo. ¿Pueden las capas delimitar sus territorios específicos para cada ojo, aun cuando no se generen potenciales de acción por ausencia de visión?

Razonábamos que, si las fases precoces requerían la existencia de actividad, ésta debería generarse espontáneamente en la retina, quizá por las mismas células ganglionares. En cuyo caso, los impulsos creados por las células ganglionares contribuirían a la construcción de las capas, puesto que ya se cuenta con toda la maquinaria sináptica necesaria para competir. Por ese mismo motivo, se podría impedir la formación de las capas específicas mediante el bloqueo de la transmisión de potenciales de acción desde los ojos hasta los núcleos geniculados laterales.

Para impedir la actividad durante el desarrollo fetal, con Sretavan, y en colaboración con Stryker, implantamos *in utero* unas minibombas especiales de tetrodotoxina, justamente antes del período en el cual se forman las capas en los núcleos geniculados del gato (hacia la sexta semana de gestación). Tras quince días de infusión comprobamos que las capas específicas para los ojos no se formaban en presencia de tetrodotoxina. Más aún, al examinar las formas de ramificación de los axones de las células ganglionares tras el tratamiento, verificamos que la tetrodotoxina no se limitaba a impedir el crecimiento normal.

El patrón de ramificación de estos axones llamaba mucho la atención: a diferencia de los axones normales en la misma fase de evolución, no escaseaban las ramificaciones de los axones tratados con tetrodotoxina ni se circunscribían a la región terminal, sino que se extendían a lo largo de toda la longitud del axón. Era como si, en ausencia de potenciales de acción, faltara la información necesaria para eliminar las ramificaciones laterales y crear las terminales.

En 1988, al mismo tiempo que se completaban estos experimentos, Lucia Galli-Resta y Lamberto Maffei, de la Universidad de Pisa, vencieron el importante desafío técnico que supone registrar *in utero* las señales de las células ganglionares fetales. Demostraron directamente que las células ganglionares de la retina generaban espontáneamente salvas de potenciales de acción en la oscuridad del ojo en desarrollo. Esa observación, sumada a nuestro experimento, respalda la hipótesis, no sólo de la presencia de los potenciales de acción, sino también de la necesidad de los mismos para que los axones de las células ganglionares de ambos ojos puedan separarse y formar las capas específicas.

Debe haber limitaciones a la pauta modelizadora temporoespacial de la actividad de las células ganglionares. Si las células enviaran impulsos de forma aleatoria, no funcionaría el mecanismo basado en la correlación y la ordenación según la actividad. Es más, las células ganglionares vecinas de cada ojo deberían descargar casi en sincronía, en tanto que las descargas de las células de ambos ojos, consideradas globalmente, deberían ser asincrónicas. Además, las sinapsis entre los axones de las células ganglionares y las neuronas del núcleo geniculado lateral deberían funcionar como las sinapsis de Hebb: tendrían que detectar correlaciones en las descargas de los axones y reforzarse en consecuencia.

Nos percatamos de que, para investigar esos patrones de descarga, era forzoso registrar la actividad eléctrica simultánea de muchas células ganglionares de la retina en desarrollo; además, debíamos hacerlo durante el período de formación de las capas específicas visuales. Para nuestra fortuna, se produjo un importante avance técnico que nos facilitó la tarea. En el Instituto de Tecnología de California, Jerome Pine y sus colegas, entre ellos el doctorando Markus Meister, inventaron en 1988 un aparato especial de registro dotado de 61 electrodos dispuestos hexagonalmente en un solo plano. Cada electrodo podía detectar los potenciales de acción generados en una o en varias células. Cuando Meister llegó a la Universidad de Stanford para trabajar con Denis Baylor, nos pusimos en contacto al objeto de conseguir utilizar el ingenio de electrodos para detectar descargas espontáneas en células ganglionares de feto.

Teníamos que extraer la retina entera del ojo del feto y colocarla, con la capa de células ganglionares en la cara inferior, sobre el dispositivo de electrodos. (No hay posibilidad técnica de implantar directamente *in utero* el conjunto de electrodos en el ojo.) Rachel Wong, becaria de formación posdoctoral en mi laboratorio, disecó las retinas y preparó los medios necesarios para mantener los tejidos vivos durante horas en buenas condiciones.

Colocamos retinas de hurón neonatal en el ingenio multielectródico y registramos simultáneamente los potenciales de acción generados de manera espontánea por unas 100 células. Estos trabajos confirmaron los resultados obtenidos *in vivo* por Galli-Resta y Maffei. Todas las células colocadas encima del dispositivo descargaron, con diferencias de 5 segundos entre unas y otras, según un patrón rítmico y predecible. La salva de potenciales de acción duraba varios segundos y era seguida por largas pausas de reposo de 30 segundos a 2 minutos de duración. Esta observación demostró la existencia de correlación en la actividad de las células ganglionares. Análisis posteriores demostraron que la actividad de las células vecinas guarda una mayor correlación que la de células alejadas entre sí.

Hubo algo más notable: el patrón espacial de descarga obtenido simulaba una onda que avanzaba por la retina a razón de unas 100 micras por segundo (aproximadamente de una décima a una centésima parte de la velocidad de un potencial de acción). Tras el período de reposo se generaba otra ola, pero esta vez en una dirección diferente y aleatoria. Esas

olas, generadas de forma espontánea en la retina, aparecían durante el período en que se constituyen las capas específicas de cada ojo y se desvanecían justo antes de la puesta en marcha de la función visual.

Desde la óptica de la ingeniería, estas olas parecen hermosamente diseñadas para aportar las correlaciones necesarias en la descarga de las células ganglionares vecinas. Además, aseguran un período de desfase suficiente, de suerte que el disparo sincronizado de las células ganglionares se mantiene en el ámbito local, sin involucrar la retina entera. Este patrón de descarga permitiría precisar el mapa topográfico transportado por los axones de las células ganglionares a la capa específica de cada ojo. Es más, el hecho de que la dirección de la ola se manifieste aleatoria revela la improbabilidad de que las células ganglionares de ambos ojos descarguen simultánenamente, condición necesaria para la formación de las capas.

En experimentos futuros se bloquearán las olas para determinar si se hallan en verdad implicadas en el desarrollo de las conexiones. Habrá que saber también si las células del núcleo geniculado lateral pueden detectar la correlación en la descarga de células ganglionares vecinas y utilizarla para reforzar las sinapsis apropiadas y debilitar las inadecuadas. Ello parece probable. En efecto, Richard D. Mooney, becario posdoctoral de mi laboratorio, en colaboración con Daniel Madison, de Stanford, han puesto de manifiesto que la potenciación a largo plazo de la transmisión sináptica entre axones de las células ganglionares de la retina y las neuronas del núcleo geniculado lateral está presente durante las fases iniciales del desarrollo. Podemos, pues, concluir que, incluso antes del comienzo de la visión, las células ganglionares emiten descargas espontáneas en un patrón adecuado para que se establezcan las conexiones necesarias.

¿Constituye la retina un caso especial? ¿Hay también otras regiones del sistema nervioso que generan su propio patrón de actividad endógena en fases tempranas del desarrollo? El trabajo preliminar de Michael O'Donovan, del Instituto Nacional de la Salud, abona la idea de una altísima correlación en la actividad de las motoneuronas medulares en los inicios del desarrollo. Diríase que la organización dependiente de la actividad en este sistema también emplearía señales generadas de forma espontánea. Aquí, las señales, lo mismo que las del sistema visual, pulirían las conexiones, inicialmente difusas, con las dianas.

El hecho de que sea necesaria la actividad neuronal para completar el desarrollo del cerebro ofrece varias ventajas. La primera consiste en que, dentro de ciertos límites, la maduración del sistema nervioso puede modificarse y ajustarse con precisión a través de la experiencia, lo que proporciona cierto grado de adaptabilidad. En los vertebrados superiores, este proceso de ajuste puede representar un largo período. Se iniciaría en el útero materno y, tal como se ha demostrado en el sistema visual de los primates, se adentraría bastante en la etapa neonatal, desempeñando un papel decisivo en la coordinación de la información recibida desde los dos ojos. La coordinación es indispensable para la visión binocular y la percepción de la profundidad en la visión estereoscópica.

La actividad neural confiere otra importante ventaja en el desarrollo: resulta más económica desde el punto de vista genético. La vía alternativa, la determinación pormenorizada de cada conexión neural mediante marcadores moleculares, requeriría un número ingente de genes, a tenor de las miles de conexiones que deben formarse en el cerebro. Emplear las reglas de la remodelación dependiente de la actividad aquí descritas resulta mucho más económico. El reto para el futuro será dilucidar las bases celulares y moleculares de dichas reglas.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

PRENATAL DEVELOPMENT OF VISUAL SYSTEM IN THE RHESUS MONKEY. P. Rakic en *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, Series B, vol. 278, n.º 961, págs. 245-260; 26 de abril de 1977.

OCULAR DOMINANCE COLUMN DEVELOPMENT: ANALYSIS AND SIMULATION. Kenneth D. Miller, Joseph B. Keller y Michael P. Stryker en *Science*, vol. 245, págs. 605-615; 11 de agosto de 1989.

COMPETITIVE INTERACTIONS BETWEEN RETINAL GANGLION CELLS DURING PRENATAL DEVELOPMENT. Carla J. Shatz en *Journal of Neurobiology*, vol. 21, n.º 1, págs. 197-211; enero de 1990.

IMPULSE ACTIVITY AND THE PATTERNING OF CONNECTIONS DURING CNS DEVELOPMENT. C. J. Shatz en *Neuron*, vol. 5, n.º 6, págs. 745-756; diciembre de 1990.

DEVELOPMENT. Dirigido por Corey S. Goodman y Thomas M. Jessell. Número especial de *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 2, n.º 1; febrero de 1992.



La imagen visual en la mente y en el cerebro

Al analizar los diferentes atributos de las imágenes, el cerebro inventa un mundo visual. Ciertas formas infrecuentes de invidencia revelan las secuelas de trastornos de zonas especializadas de la corteza

Semir Zeki

El estudio del sistema visual constituye una empresa filosófica de altos vuelos; entraña la indagación de la forma en que el cerebro adquiere conocimiento del mundo exterior, tarea nada sencilla. Los estímulos visuales de que el cerebro dispone no ofrecen códigos de información estables. Las longitudes de onda de la luz reflejada por las superficies cambian parejamente a las variaciones de iluminación; a pesar de ello, el cerebro consigue asignar a las superficies color constante. La imagen retiniana producida por la mano de un orador al gesticular nunca es la misma de un momento a otro; pero el cerebro le asigna coherentemente la categoría de mano. La imagen de un objeto varía con la distancia; el cerebro logra, sin embargo, establecer su tamaño verdadero.

Así pues, la tarea del cerebro consiste en extraer las características constantes e invariantes de los objetos a partir de la riada de información que sobre ellos recibe. La interpretación constituye parte inextricable de la sensación. Por tanto, para adquirir su conocimiento de qué es lo visible, el cerebro no puede limitarse al mero análisis de las imágenes que le son presentadas a la retina; ha de construir activamente un mundo visual. A tal fin ha desarrollado un elaborado mecanismo neurológico, un mecanismo de eficiencia tan maravillosa que se ha necesitado un siglo de estudios antes de empezar a conjeturar siquiera sus numerosos componentes. A decir verdad, cuando los estudios de las enfermedades cerebrales revelaron algunos secretos del cerebro visual, los neurólogos desecharon en un primer momento las pasmosas consecuencias, teniéndolas por improbables.

Tal maquinaria se caracteriza por una compleja división del trabajo, que tiene manifestación anatómica en áreas corticales discretas y en subregiones de tales áreas, que se hallan especializadas en funciones visuales específicas; se manifiesta patológicamente en la incapacidad para adquirir conocimiento de algún aspecto del mundo visual cuando los mecanismos correspondientes se encuentran afectados. Paradójicamente, ningún elemento de esta subdivisión y especialización que tiene lugar en el seno del cerebro resulta apreciable a nivel perceptual en circunstancias normales. La corteza visual nos plantea un difícil reto: averiguar en qué forma cooperan sus componentes para ofrecernos una imagen unificada del mundo; imagen que no muestra señal alguna de la división de trabajo que tiene lugar en el seno de aquélla. Por parafrasear un viejo dicho, hay en la visión mucho más de lo que llega al ojo.

Nuestra idea del cerebro visual es resultado de una evolución de veinte años. Los primeros neurólogos, contando desde quienes trabajaron a finales del siglo pasado, tenían muy diferente concepción. Su labor, fundada en la errónea noción según la cual los objetos transmitían códigos visuales en la luz que emitían o reflejaban, les llevó a pensar que las imágenes quedaban "impresas" en la retina, como si ésta fuera una placa fotográfica. Las impresiones retinianas se transmitían luego a la corteza visual, que servía para analizar los códigos o claves contenidas en la imagen. Era este proceso de decodificación el que desembocaba en "visión". La comprensión de lo que se estaba viendo, esto es, la atribución de significado a las impresiones recibidas y su resolución en objetos visuales, era considerada proceso aparte, surgido de la asociación de las impresiones recibidas con otras similares experimentadas con anterioridad.

Aunque los neurólogos nunca lo reconocieran, esta forma de entender el funcionamiento del cerebro, que perduró hasta mediados los años setenta, contenía profundos elementos filosóficos. Creaba un hiato entre visión y entendimiento y daba a cada una de estas facultades distinta sede en el cerebro. El origen de esta doctrina dualista es oscuro, pero guarda afinidad con la creencia de Immanuel Kant en las dos facultades de sentimiento y entendimiento, facultad pasiva la primera y activa la segunda.

Los neurólogos consideraron respaldada su opinión al verificar que la retina está casi exclusivamente conectada a una región peculiar del cerebro, la corteza estriada o corteza visual primaria, también conocida por área V1. Tal conexión se realiza con finísima precisión topográfica, pues V1 contiene un mapa del campo retiniano completo. El enlace entre la retina y V1 se establece a través del núcleo geniculado lateral, estructura subcortical que consta de seis capas o estratos celulares. Las cuatro supe-

1. AL OBSERVAR UNA IMAGEN, distintas áreas de la corteza la analizan, buscando en ella diferentes atributos, como forma, color y movimiento. "Visión" y "comprensión" se producen simultáneamente, merced al sincronismo de actividades en dichas áreas corticales. El mundo que vemos es invención del cerebro visual.

SEMIR ZEKI, docente de neurobiología en la Universidad de Londres, ha sido también profesor visitante en varios centros superiores de Norteamérica y Europa. Se ha especializado en la organización anatómica y funcional de la corteza visual de simios y humanos.

riores, capas parvocelulares, contienen neuronas de cuerpo celular (soma) pequeño. Las dos inferiores están dotadas de neuronas de soma grande; son las capas magnocelulares. Hace muchos años, Salomon E. Henschen, de la Universidad de Upsala, postuló que a las células grandes cumplía "recoger luz", en tanto que las pequeñas se encargaban de registrar colores; su idea fundamental, a saber, que las subdivisiones anatómicas entrañaban diferenciaciones funcionales, ha vuelto a cobrar ahora progresiva importancia.

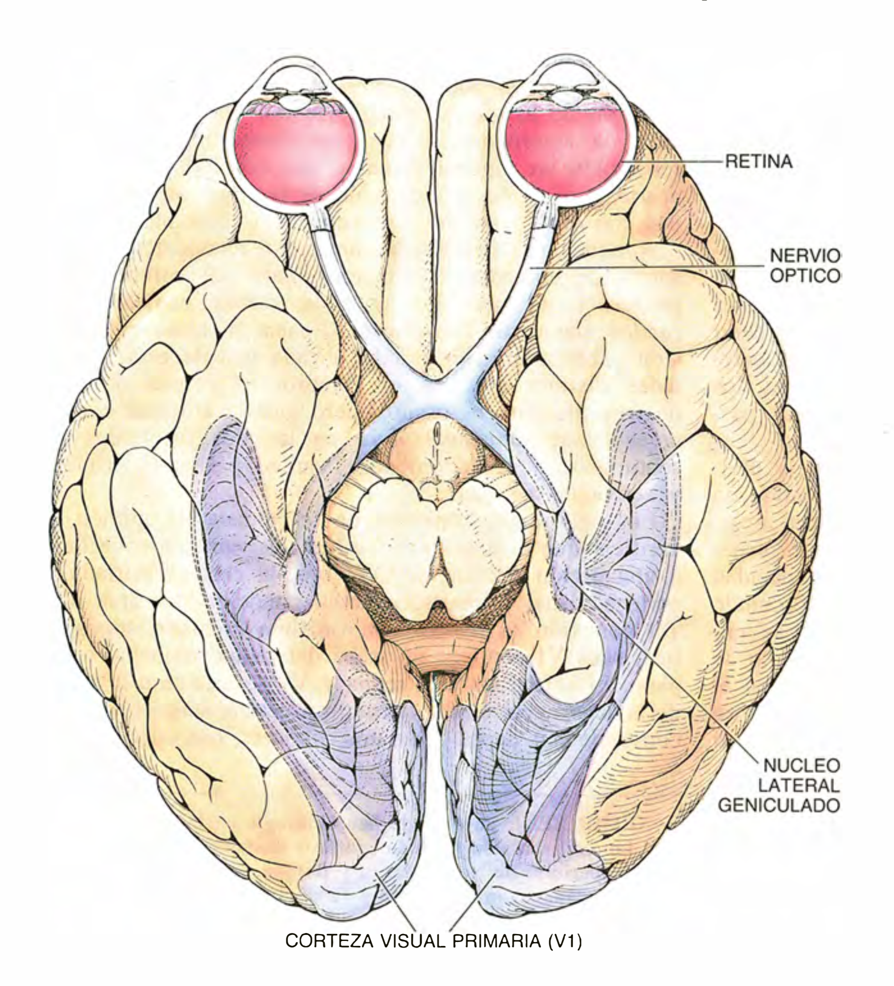
Los neurólogos de la época descubrieron que las lesiones sufridas en cualquier punto de la vía que conecta la retina con V1 creaban un campo de ceguera absoluta, cuya extensión y localización se correspondían exactamente con el tamaño y ubicación de la lesión en V1. Tal observación llevó a Henschen a concebir la región V1 como la "retina cortical", el lugar donde se producía la "visión".

Además, Paul Emil Flechsig, de la Universidad de Leipzig, había demostrado a finales del siglo XIX que ciertas regiones del cerebro, V1 entre ellas, ofrecían ya aspecto de madurez en el nacimiento, mientras que otras, así las regiones corticales que rodean a V1, continuaban desarrollándose, como si su maduración dependiese de la adquisición de experiencia. Para Flechsig y casi todos los demás neurólogos, esta observación entrañaba que V1 era "el punto de ingreso de la radiación visual en el órgano de la psique" y las regiones circundantes eran receptáculos de funciones "psíquicas" superiores (*Cogitationzentren*) relacionadas con la visión. La teoría de Flechsig halló respaldo en pruebas bastante cuestionables, pretendidamente demostrativas de que, a diferencia de las lesiones de V1, las sufridas por esta "corteza de asociación visual" podían provocar "ceguera mental" (*Seelenblindheit*), trastorno en el que los pacientes creían ver, pero no comprendían lo que veían.

Para nuestra sorpresa, fueron las investigaciones sobre la corteza de asociación visual las que acabaron por cuestionar la concepción dualista de la organización del cerebro visual. Los trabajos realizados sobre el mono búho por John M. Allman y Jon H. Kaas, de la Universidad de Wisconsin, y por mí en el macaco han mostrado que la corteza de asociación visual —a la que ahora será preferible denominar corteza preestriada— consta de muchas áreas diferentes y está separada de V1 por otra región, V2. Mi demostración de que estas regiones se hallan individualmente especializadas para realizar diferentes tareas supuso un giro en nuestra forma de entender la construcción de la imagen visual por el cerebro.

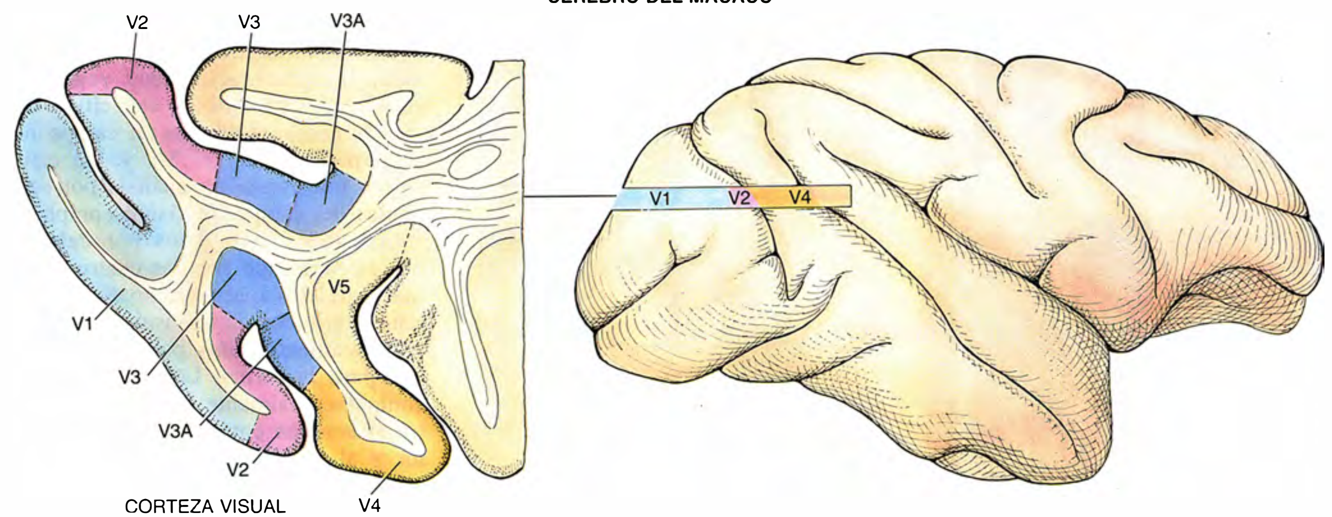
En mis ensayos, puse ante los macacos diversos estímulos (colores, líneas de varia orientación, puntos móviles en diferentes direcciones) y supervisé con electrodos la actividad celular desencadenada en la corteza preestriada. Se observó que todas las células del área preestriada V5 respondían al movimiento, que eran mayoritariamente selectivas a la dirección del mismo y que ninguna se ocupaba del color del estímulo móvil. Estos hechos me indujeron a pensar que V5 estaba especializada en la visualización del movimiento. (La terminología neuroanatómica no es siempre uniforme; algunos investigadores prefieren denominar MT a V5.)

Descubrí, por contraste, que la abrumadora mayoría de las células de otra región, el área V4, presentan en cierta medida selectividad a luz de longitudes de onda específicas, y muchas son, además, selectivas en lo atinente a la orientación de líneas, elementos constituyentes de la for-





2. DIVISIONES ANATOMICAS Y FUNCIONALES del sistema visual, fundamento físico de la visión. Casi todas las conexiones entre la retina y la corteza visual, en el polo posterior del cerebro, atraviesan el núcleo geniculado lateral. En sección transversal, esta estructura subcortical consta de seis capas celulares: dos en la vía magnocelular (M) y cuatro en la vía parvocelular (P).



3. CORTEZA VISUAL del macaco. Una sección transversal del cerebro (*izquierda*) efectuada al nivel indicado (*derecha*) muestra parte de la corteza visual primaria (V1) y algunas otras áreas visuales de la corteza preestriada (V2-V5).

ma. A mayor abundamiento, casi todas las células ubicadas en otras dos zonas contiguas, las áreas V3 y V3A, son también selectivas en cuanto a forma, pero al igual que las células del área V5 se muestran harto indiferentes al color del estímulo.

Con ese bagaje experimental, propuse, a comienzos de los años setenta, la noción de especialización funcional de la corteza visual; hipótesis que defiende que el color, la forma, el movimiento y posiblemente otros atributos del mundo visible son procesados por separado. Dado que las señales que ingresan en las áreas especializadas provienen sobre todo de V1, síguese que V1 ha de exhibir igualmente una especialización funcional, lo mismo que el área V2, que recibe señales de V1 y conecta con las mismas regiones especializadas. Ambas áreas tienen que actuar, por así decirlo, a modo de estafetas de correos, encarrilando por paquetes las diferentes señales hacia las áreas apropiadas.

En años recientes, nuevas técnicas de tinción de tejidos, combinadas con los ensayos fisiológicos, han confirmado de manera clamorosa aquella teoría y han permitido rastrear estas especializaciones desde V1 a través de toda la corteza preestriada.

Con el advenimiento de la tomografía por emisión de positrones (TEP), que mide la variación del flujo sanguíneo regional en el cerebro mientras el sujeto realiza determinada tarea, mis colegas del Hospital Hammersmith de Londres y yo hemos comenzado a aplicar los hallazgos anteriores, deducidos de experimentos con monos, al estudio directo del cerebro humano. Así, hemos comprobado que, cuando los humanos de visión normal contemplan un Land color Mondrian (un cuadro abstracto que no contiene objetos reconocibles), el máximo incremento de flujo sanguíneo regional se registra en la convolución fusiforme. Por analogía con una región similar de los monos macacos, nos referimos a esta región por la clave "V4 humana". Los resultados son muy diferentes cuando los sujetos contemplan un motivo formado por cuadrados blancos y negros en movimiento: en este caso, el máximo flujo sanguíneo cerebral tiene lugar en un área más lateral, bastante separada de V4, a la que denominamos V5 humana.

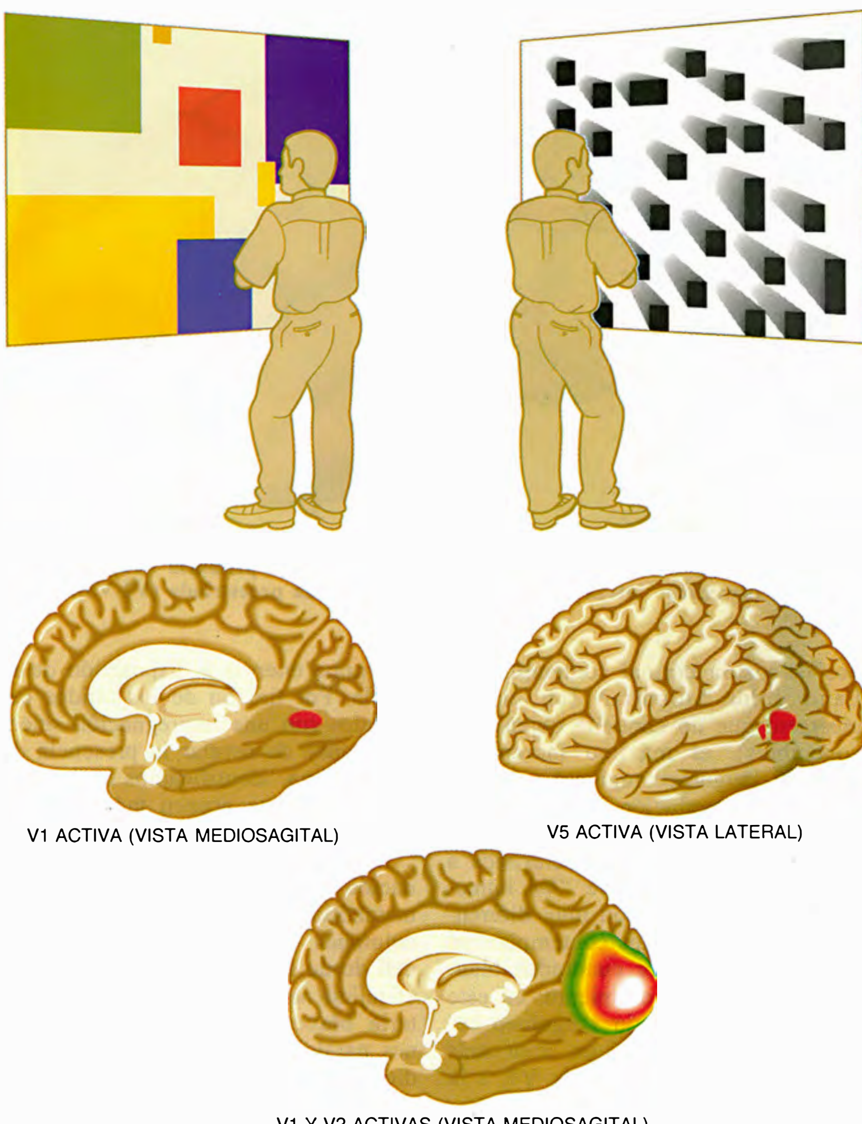
Esta demostración de procesamiento por separado del color y del movimiento aporta una prueba directa de que la especialización funcional constituye también una característica de la corteza visual humana. El trabajo con TEP revela otra peculiaridad de interés: en ambas condiciones de estimulación, el área V1 (y probablemente la adyacente V2) acusaron una reseñable elevación del flujo sanguíneo regional. Y lo mismo que en los monos, estas regiones deben también estar distribuyendo señales a diferentes áreas de la corteza preestriada.

La clave del sistema de distribución en estas regiones reside en su organización funcional y estructural. El área V1, de insólita riqueza en estratos celulares, se nos abre con una arquitectura todavía más rica si la examinamos con la técnica de tinción preparada por Margaret Wong-Riley, de la facultad de medicina de la Universidad de Wisconsin en Milwaukee. Las mitocondrias contienen citocromooxidasa, enzima metabólica que pone energía a disposición de la célula. Por tinción de los tejidos cerebrales con una impregnación selectiva capaz de revelar la presencia de esta enzima, identificamos cuáles son las células que poseen máxima actividad metabólica.

Merced a esta técnica de impregnación sabemos que la arquitectura metabólica de V1 se caracteriza por columnas de células que se extienden desde la superficie cortical hasta el tejido nervioso subyacente, la materia blanca. Observadas en secciones paralelas a la superficie cortical, dichas columnas ofrecen el aspecto de borrones o glóbulos fuertemente teñidos, separados por regiones intermedias donde la tinción es menos intensa. Margaret Livingstone y David H. Hubel, de la facultad de medicina de Harvard, descubrieron que las células con capacidad selectiva a la longitud de onda de la luz se concentran en los glóbulos de V1, mientras que las células con selectividad a las formas se congregan en los espacios interglobulares.

Las columnas destacan, sobre todo, en las capas segunda y tercera de V1, que reciben señales de las capas parvocelulares del núcleo geniculado lateral. Las células de dichas partes del núcleo geniculado lateral responden vigorosa y sostenidamente a los estímulos visuales, ocupándose muchas de ellas del color.

Podemos observar un sistema distinto de estructuras en la capa 4B de V1, que recibe señales de las capas magnocelulares del núcleo geniculado lateral; las células de 4B responden transitoriamente a estímulos y son en su mayoría indiferentes al color. La capa 4B se proyecta hasta



4. DOS IMAGENES DISIMILES estimulan regiones diferentes en la corteza visual. Un Mondrian brillantemente coloreado provoca una elevada actividad en el área V4, como ponen de manifiesto las pruebas de flujo sanguíneo cerebral en la región. Las imágenes blancas y negras en movimiento desencadenan actividad en el área V5. Ambos tipos de imágenes ocasionan actividad en V1 y V2, regiones de función menos especializada, que distribuyen señales a otras regiones corticales.

las áreas V5 y V3. Las células de la capa 4B que conectan con V5 hállanse apiñadas en pequeños parches, aislados unos de otros por células conectadas a otras regiones visuales. En breve, la organización de la capa 4B en V1 sugiere que ciertas partes están especializadas en la percepción del movimiento y se encuentran segregadas de regiones que gestionan otros atributos.

Lo mismo que V1, el área V2 posee una estructura metabólica especial. Sin embargo, en el caso de V2 la arquitectura adopta la forma de bandas gruesas y bandas delgadas, separadas por interbandas de tinción menos intensa. Como han demostrado los trabajos de Edgar A. DeYoe y David C. Van Essen, del Instituto de Tecnología de California, de Hubel y Livingstone, y de Stewart Shipp, del Colegio Universitario de Londres, este último conmigo, las células que se muestran selectivas a la longitud de onda se congregan en las bandas delgadas, mientras que en las bandas gruesas se hallan las células sensibles al movimiento direccional. Las células sensibles a la forma se encuentran, por igual, en las bandas gruesas y en las interbandas.

Se podría afirmar, valga la expresión, que V1 y V2 contienen casillas donde se recomponen las diferentes señales antes de remitirlas hacia las áreas visuales especializadas. Las células de estas casillas poseen campos receptivos pequeños, es decir, responden sólo a estímulos incidentes en una pequeña región de la retina. Además, la información que registran concierne a un atributo específico del mundo comprendido en tal campo receptivo. Es como si V1 y V2 estuvieran realizando un análisis por secciones del campo de visión completo.

Con todos esos datos por delante, nos es permitido perfilar cuatro sistemas paralelos que se ocupan de diferentes atributos de la visión: uno para el movimiento, otro para el color y dos para la forma. Los dos sistemas computacionalmente más dispares entre sí son los correspondientes al color y al movimiento. Para el sistema encargado del movimiento la zona preestriada clave es V5; las señales que recibe viajan desde la retina a través de las capas magnocelulares del núcleo geniculado lateral y llegan a la capa 4B de V1. Desde ahí, las señales pasan a V5, por vía directa y a través de las bandas gruesas de V2. El sistema cromático depende del área V4; sus señales atraviesan las capas parvocelulares del núcleo geniculado lateral hasta los glóbulos de V1 y prosiguen después hasta V4, bien directamente o a través de las bandas estrechas de V2.

De los dos sistemas de procesamiento de formas, uno se encuentra ligado al color y el otro es independiente de él. El primero se basa en V4 y extrae sus entradas de las capas parvocelulares del núcleo geniculado lateral a través de las regiones interglobulares de V1 y de las interbandas de V2. El segundo se funda en V3 y se ocupa más de la forma dinámica, vale decir, las formas de los objetos en movimiento. Toma sus entradas de las capas magnocelulares del núcleo geniculado lateral a través de la capa 4B de V1; las señales prosiguen después hasta V3, ya directamente ya a través de las bandas gruesas de V2.

A pesar de la idiosincrasia de cada sistema, la anatomía de las áreas V1 y V2 ofrece a las casillas numerosas oportunidades para comunicarse entre sí, como hacen las conexiones directas entre las áreas visuales especializadas. Se da, por lo tanto, una mixtura de las señales parvo y magnocelulares, que las áreas preestriadas utilizan de modo diverso para cumplir sus funciones.

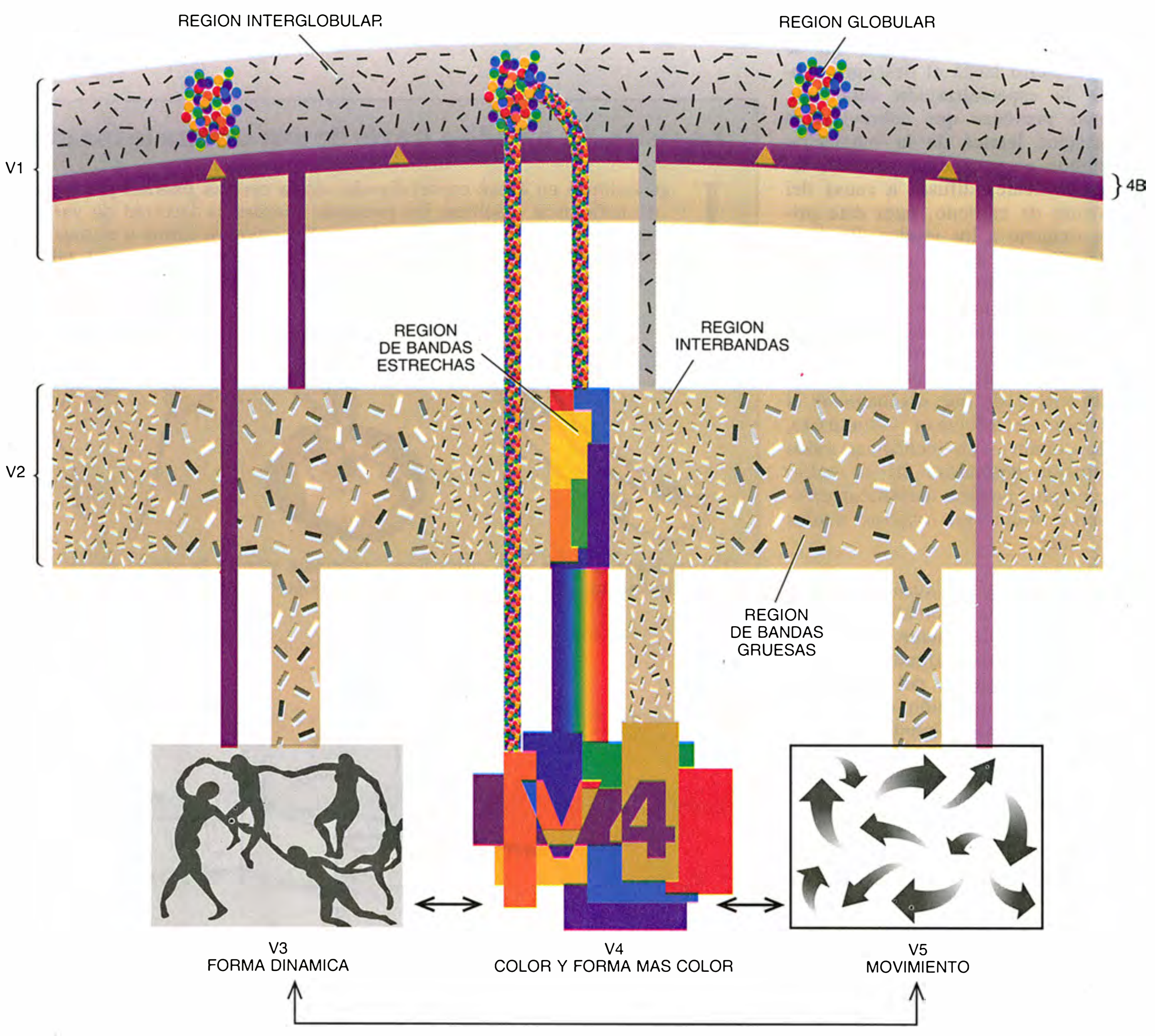
Esta notable segregación de funciones queda reflejada en ciertas patologías del sistema visual. Las lesiones en zonas corticales específicas se corresponden con síndromes visuales igualmente específicos, quizá

menos serios que la invidencia completa, pero que aun así revisten gravedad suficiente para provocar trastornos e incluso desesperar a los pacientes. Las lesiones de la zona V4 desembocan en acromatopsia; quienes la padecen ven únicamente en matices de gris. Este síndrome difiere de la simple ceguera al color: los pacientes no sólo son incapaces de ver o conocer el mundo en color, sino que tampoco pueden evocar colores de tiempos anteriores a la lesión. No obstante, si sus retinas y sus regiones V1 están sanas, su conocimiento de la forma, profundidad y movimiento subsiste intacta.

Análogamente, las lesiones de la región V5 producen acinetopsia: los pacientes ni ven ni comprenden el mundo en movimiento. Los objetos pueden serles perfectamente visibles si están en reposo, pero al moverlos con relación al paciente, se esfuman y desaparecen de la vista. Los restantes atributos de la visión persisten incólumes; la especificidad del mal es resultado directo de la diferenciación funcional de la corteza visual humana.

Dada la separación de forma y color en la corteza, tal vez resulte un poco sorprendente que nadie haya hablado jamás de una pérdida completa y específica de la visión de la forma. Podría yacer parte de la razón en que tal déficit exigiría la obliteración completa de V3 y V4 para eliminar los dos sistemas de percepción de la forma. El área V3 es una suerte de anillo o corona que rodea a V1 y V2; por consiguiente, es casi seguro que una lesión de amplitud suficiente para destruir V3 y V4 acabaría también con V1, lo que provocaría la ceguera total.

Existen, eso sí, pacientes con lesiones en la corteza preestriada que sufren de cierto grado de impercepción de la forma, frecuentemente combinada con acromatopsia. Estas personas suelen experimentar mucha mayor dificultad en el reconocimiento de formas estáticas que cuando estas mismas formas se encuentran



5. CUATRO SON LAS VIAS PERCEPTUALES identificadas en la corteza visual. Se ve color cuando células sensibles a la longitud de onda de la luz, ubicadas en las regiones globulares de V1, envían señales al área especializada V4 así como a las bandas estrechas de V2, que conectan con V4. La detección de formas asociadas al color está mediada por conexiones entre las regiones interglobulares de V1, las interbandas de V2 y el área V4. Ciertas células de la capa 4B del área V1 envían señales a las regiones especializadas V3 y V5, tanto directamente como a través de las bandas gruesas del área V2; estas conexiones posibilitan la percepción del movimiento y de la forma dinámica.

en movimiento. Es corriente que prefieran ver la televisión a contemplar el mundo real, porque la televisión está dominada por imágenes en movimiento. Al serles presentados objetos estacionarios, suelen adoptar la estrategia de mover la cabeza de un lado a otro, tratando de simplificar la tarea de identificación. Tales observaciones inducen a pensar que adquieren su conocimiento de las formas a través del sistema de percepción dinámica de formas, asentado en el área V3.

La especialización funcional de la corteza visual se manifiesta también en un síndrome al que he llamado cromatopsia ("visión del color") por envenenamiento con monóxido de carbono. Se trata de una dolencia que aparece de vez en cuando en la bibliografía médica, aunque no se tomó en serio hasta el descubrimiento de la especialización funcional. Algunas personas que sobreviven a los efectos letales de la inhalación de humos en incendios padecen lesiones corticales difusas a causa del monóxido de carbono, pues éste priva de oxígeno a los tejidos. Por culpa de ello, su visión queda gravemente disminuida en todos los aspectos, salvo en uno: la visión de los colores resulta en el peor de los casos sólo ligeramente afectada. Puesto que el único tipo de conocimiento visual de que disponen es el cromático, se esfuerzan —sin éxito, por lo común— en identificar todos los objetos basándose en su color. Por ejemplo, pueden identificar erróneamente todos los objetos azules como "mar".

No se conoce la causa exacta de tan extraña cromatopsia. Los glóbulos metabólicamente activos de V1 y las bandas delgadas de V2, que se ocupan ambas del color, disponen para su nutrición de concentraciones excepcionalmente elevadas de capilares sanguíneos. Así pues, es probable que estas regiones se vean relativamente a salvo de daños, porque su abundante suministro de sangre las hace menos vulnerables a la carencia de oxígeno.

Resumiendo, pues, sabemos que una lesión total en el área V1 produce una incapacidad absoluta para adquirir cualquier tipo de información visual, y que una lesión en un área especializada torna inaccesible e incomprensible el correspondiente atributo del mundo visual. Podemos preguntarnos qué ocurriría si las señales procedentes del núcleo geniculado lateral se encauzaran directamente hacia las áreas especializadas, circunvalando por completo a V1. La naturaleza ha efectuado ya este experimento por nosotros, y el fenómeno resultante nos enseña mejor el funcionamiento de la corteza visual.

El fenómeno es conocido por visión ciega. Descrito por el grupo de Ernst Pöppel, de la Universidad de Munich, fue luego estudiado por Lawrence Weiskrantz y su equipo en la Universidad de Oxford. Las personas que sufren esta dolencia son totalmente ciegas a causa de lesiones en la región V1. Pero, si se las obliga a aventurar una conjetura, son capaces de discriminar correctamente entre una amplia variedad de estímulos visuales. Distinguen, así, entre diferentes direcciones de movimiento o luces de diversa longitud de onda. Sus facultades son imperfectas e inseguras, aunque mucho mejores que la mera conjetura al azar. A pesar de ello, los pacientes de visión ciega no tienen conciencia de haber visto absolutamente nada y suelen mostrar su sorpresa por haber atinado en sus "adivinaciones".

Es casi seguro que el fundamento de tal capacidad de discriminación reside en una conexión directa, aunque diminuta, entre el núcleo geniculado lateral y la corteza preestriada, descubierta por Masao Yukie, del Instituto Metropolitano de Neurociencias de Tokio, y por Wolfgang Fries, de la Universidad de Munich. Quizá la responsabilidad del fenómeno sea atribuible a cualquier otra conexión subcortical con las regiones especializadas, todavía por descubrir. Sea como fuere, los neurólogos tie-

La visión del mundo a través de una corteza lesionada

Las lesiones en áreas especializadas de la corteza pueden provocar tipos de invidencia insólitos; los pacientes pierden la facultad de ver uno de los atributos del mundo visual, como el color, la forma o el movimiento. Los dibujos producidos por los pacientes nos introducen en su visión del mundo, así como en el funcionamiento de la propia corteza visual.



Un paciente con las vías cromáticas lesionadas perdió la visión de los colores. En sus dibujos, un plátano, un tomate y las hojas poseen colores parecidos.



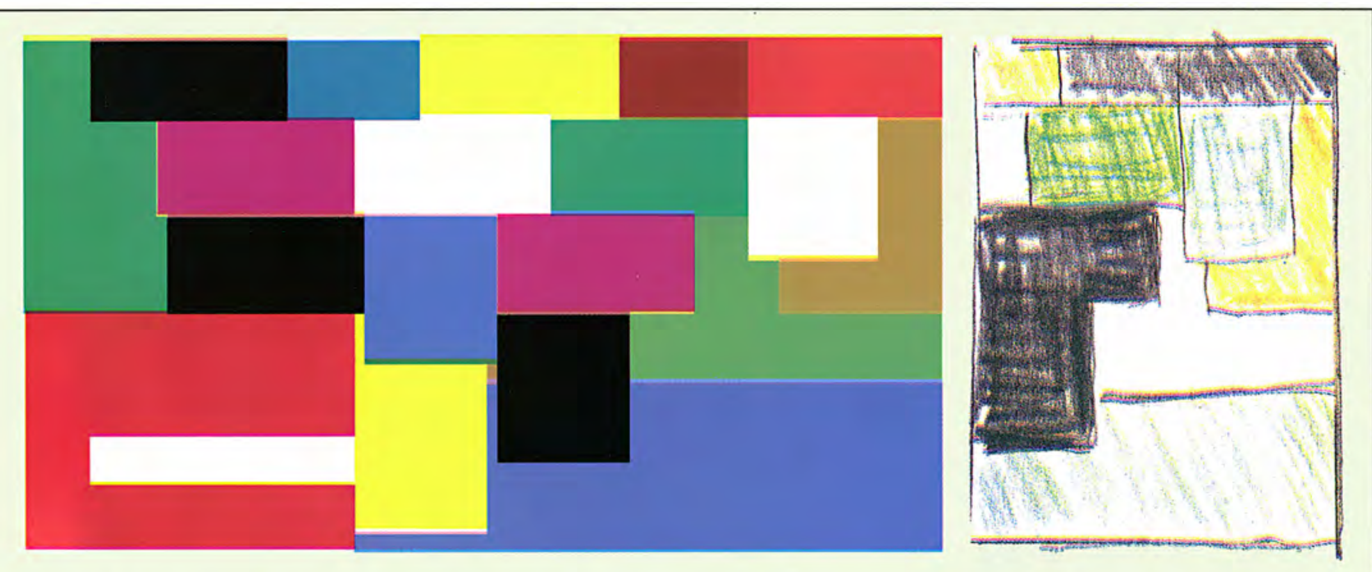
Un ataque cardíaco provocó en el autor de los dibujos lesiones en la corteza preestriada, que mermaron su percepción de la forma. No conseguía comprender que las líneas que había trazado producían una imagen de la catedral de San Pablo.

nen buenas razones para suponer que, en los pacientes con visión ciega, las señales visuales alcanzan la corteza preestriada.

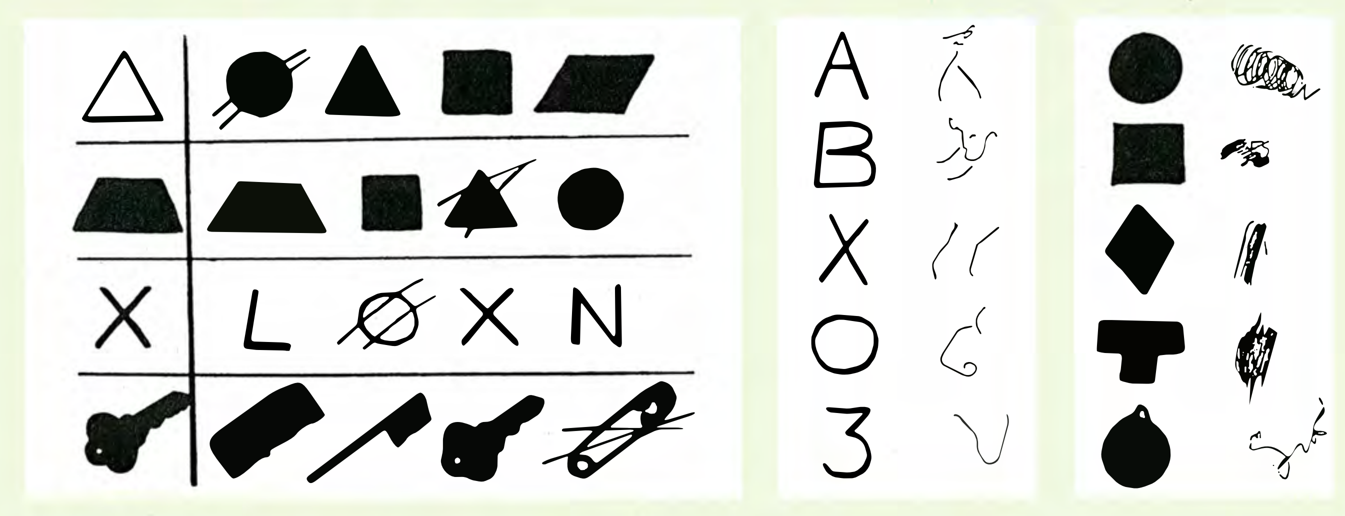
Los pacientes de visión ciega "ven", pero no "comprenden." Al carecer de la conciencia de lo visto, no han adquirido conocimiento alguno. En breve, su visión, sólo deducible en situaciones de laboratorio, resulta estéril. Por tanto, para que la corteza visual lleve a cabo la tarea de adquisición de conocimiento del mundo, resulta esencial la integridad y salud de la región V1. Puede que V1 (y por extensión, V2) sea necesaria, bien porque comienza a procesar información que será ulteriormente refinada en las áreas especializadas, bien porque los resultados del procesamiento efectuado en las áreas especializadas son devueltos a ella.

La bibliografía clínica ofrece otros muchos ejemplos reveladores de que el procesamiento previo en las áreas V1 y V2 podría contribuir directa y explícitamente a la percepción. Las lesiones en V5 arruinan la capacidad para discernir la dirección o la coherencia de los movimientos. No obstante, como han descubierto Robert F. Hess y colaboradores, en la Universidad de Cambridge, tales pacientes acinetópsicos pueden tener noción de que se está produciendo alguna clase de movimiento; presumiblemente, a causa de señales enviadas por células de V1 y V2 (y quizá, también, de otras regiones receptoras de señales de la vía magnocelular). Análogamente, un paciente acromatópsico con una lesión en V4, a quien estudié con Fries, lograba discriminar entre distintas longitudes de onda debido a que su V1 estaba prácticamente intacta, pero ya no era capaz de interpretar en forma de color la información sobre longitud de onda.

La comparación de las formas de visión residual de otros dos pacientes que sufren lesiones corticales en cierto modo complementarias nos permite ahondar en el fenómeno. El primero de estos pacientes sufre una lesión cortical difusa, provocada por envenenamiento por monóxido de carbono, que ha afectado al área V1. Le cuesta muchísimo copiar las figuras, por sencillas que sean (las geométricas o las letras del alfabeto), pues tiene gravemente interesado el



Cuando le fue presentado a un paciente acromatópsico un Mondrian en color (*izquierda*) y se le pidió que lo copiara, dibujó los contornos de las figuras, pero los colores que llenaban los recuadros se le escaparon (*derecha*).



Las lesiones cerebrales de este paciente, quien perdió la percepción de la forma, se debieron a envenenamiento por monóxido de carbono. En el test de la izquierda se le pidió que seleccionase cuál de las cuatro opciones era igual a una forma dada; como revelan las marcas en las elegidas, no alcanzó a identificarlas correctamente.



6. EL TRIANGULO DE KANIZSA está constituido por contornos ilusorios. Una corteza visual normal ve un triángulo, aun cuando falten las líneas de interconexión. Tales ilusiones muestran que la corteza visual ha de resolver conflictos entre diferentes áreas funcionales.

sistema de detección de la forma de su región V1.

El segundo paciente sufre una extensa lesión de la región preestriada, causada por un ataque cardíaco que dejó apenas alterada la región V1. El sujeto consigue reproducir un boceto de la catedral de San Pablo con mayor destreza que muchas personas normales, pero invierte muchísimo tiempo y no es capaz de entender lo que ha dibujado. Dado que su sistema V1 ha permanecido casi intacto, puede identificar los elementos locales de la forma, como los ángulos y los contornos sencillos, y logra copiar con exactitud las líneas que ve y comprende. Empero, la lesión de la zona preestriada imposibilita la integración de las distintas líneas en un todo complejo y el reconocimiento de que la figura representa un edificio. Sólo ve y comprende lo que la limitada capacidad de la porción intacta de su sistema le permite.

La capacidad residual de tales pacientes revela una importante peculiaridad de la organización de la corteza visual, a saber, que ninguna de las áreas visuales, ni siquiera los "centros postales" V1 y V2, sirve para la remisión de señales a otras áreas. Por contra, cada una forma parte de la maquinaria que transforma activamente las señales aferentes y puede contribuir de forma explícita, aunque incompleta, a la percepción.

La profunda división del trabajo que tiene lugar en la corteza visual plantea el problema de la interacción entre áreas especializadas para proporcionar una imagen unificada. La solución más sencilla consistiría en que todas las regiones especializadas comunicasen los resultados de sus operaciones a una región principal, que se encargaría de la síntesis de toda la información llegada. En teoría, tal solución incurre en petición de principio, pues entonces hay que preguntar qué o quién mira la imagen compuesta y cómo lo hace. Pero el problema no llega a plantearse, porque la observación anatómica no ha mostrado ninguna zona única principal a la que estén exclusivamente conectadas todas las áreas antecedentes. Antes bien, las áreas especializadas conectan unas con otras, sea directamente o por intermedio de otras áreas.

Por ejemplo, la V4 y V5 conectan directa y recíprocamente una con otra. Ambas se proyectan también hasta las regiones parietal y temporal del cerebro; pero, como ha demostrado mi trabajo y el de mis colegas, las salidas de cada región ocupan su propio y exclusivo territorio en el seno de la región receptora. La superposición directa entre las señales de V4 y V5 es mínima. Es como si la corteza desease mantener la separación de las distintas señales visuales, estrategia que también se emplea en la memoria y en otros sistemas. Cualquier integración de las señales en las regiones parietal o temporal tiene que producirse a través del "cableado" local que conecta las entradas.

A decir verdad, la integración de la información visual constituye una tarea monumental que precisa en cada nivel de una vasta red de enlaces anatómicos entre los cuatro sistemas paralelos, porque cada nivel contribuye explícitamente a la percepción. La integración plantea asimismo problemas formidables. Para comprender el movimiento coherente, sea por caso, el cerebro tiene que determinar qué características del campo de visión se están moviendo en la misma dirección y a igual velocidad. Las células detectoras del movimiento de las regiones especializadas son capaces de efectuar esas comparaciones porque poseen campos receptivos mayores que sus homólogas de V1.

Empero, dado que sus campos de recepción son más extensos, estas células resultan de suyo menos eficaces al señalar la posición exacta de cualquier estímulo individual del interior del campo visual. Para que el cerebro consiga entender espacialmente la información integrada, dicha información ha de referirse a una región que disponga de un mapa topográfico más preciso de la retina y, por tanto, del campo visual. Entre todas las áreas de la visión, la que dispone de un mapa retiniano más preciso es el área V1, seguida por la V2. Así pues, las áreas especializadas deben enviar información de retorno a V1 y a V2, para que los resultados de las comparaciones puedan ser trasladados al campo visual.

Las conexiones re-aferentes, o de reentrada, que permiten el flujo bidireccional de información entre áreas diferentes, resultan esenciales también para resolver conflictos entre células que, provistas de distintas facultades, responden al mismo estímulo. Hallamos un buen ejemplo de estos conflictos en las respuestas de las células de V1 y V2 a contornos ilusorios, como en el caso del triángulo de Kanizsa.

En esta conocida ilusión, el observador percibe que los contornos presentados definen un triángulo, a pesar de que los lados del mismo se hallan incompletos: el cerebro ve líneas donde no las hay. Como han demostrado Rudiger von der Heydt y Esther Peterhans, del Hospital Universitario de Zurich, las células morfoselectivas del área V1 no responden a la ilusión y no señalan la presencia de una línea. Las células V2 reciben sus señales de V1, pero dado que estas células poseen campos receptivos más amplios y mayor número de funciones analíticas, sí responden a la ilusión "infiriendo" la presencia de una línea. Para zanjar el conflicto, las células V2 han de enviar señales re-aferentes a sus homólogas de V1.

Otra dificultad que surge del proceso de integración es el problema de los enlaces. Las células que responden al mismo objeto del campo de visión pueden hallarse dispersas por toda V1. Algo debe encargarse de ensamblar entre sí las señales de dichas células para que sean tratadas como pertenecientes a un mismo objeto y no a objetos diversos. El problema se torna más espinoso cuando las células de dos o más áreas visuales responden a distintos atributos del mismo objeto.

El problema se resuelve si las células se excitan en sincronía temporal, sincronía que se produce, al menos hasta cierto punto, entre células mutua y anatómicamente conectadas; así lo ha puesto de manifiesto el trabajo de Wolf J. Singer y colaboradores, del Instituto Max Planck de Investigaciones Cerebrales en Frankfurt. Hemos de abordar luego la cuestión de qué o quién determina que la excitación haya de ser sincrónica. La existencia de señales re-aferentes facilita al menos una solución

parcial, al concatenar la salida de un área con la de otras que han enviado información a ella.

Los problemas descritos nos han llevado a mis colegas y a mí a desarrollar una teoría de integración de muchas etapas. De acuerdo con la misma, la integración no ocurre en una sola fase por convergencia de la salida sobre un área principal, ni presume tampoco que la integración se pospone hasta que todas las áreas visuales han terminado sus operaciones respectivas. Antes bien, la integración de información visual constituye un proceso en el cual la percepción y la comprensión del mundo visual deben darse simultáneamente.

Las exigencias anatómicas que entraña la integración de muchas etapas son inmensas, pues supone la existencia de conexiones re-aferentes entre todas las áreas especializadas, así como con V1 y V2, que les suministran señales. Nuestros estudios abonan la existencia de esa red de conexiones reentrantes.

Las líneas de retorno a las áreas V1 y V2 ofrecen diferencias fundamentales al compararlas con las conexiones eferentes de dichas áreas a otras especializadas. Las proyecciones de egreso se agrupan en parches o forman fibras aisladas, pues corresponden a grupos más o menos segregados de células de V1 y V2 que encaminan sus salidas hacia áreas especializadas con atributos visuales homólogos. Las proyecciones de retorno, sin embargo, son difusas y claramente inespecíficas. Por ejemplo, mientras V5 solamente recibe señales eferentes de grupos celulares selectos de la capa 4B de V1, el retorno desde V5 hacia 4B es difuso y abarca el territorio de todas las células de la capa, incluidas las que se introducen y proyectan en el seno de V3. Tal sistema reentrante puede, así, servir a tres propósitos a la vez: puede unificar y sincronizar las señales correspondientes a forma y movimiento que se encuentran en dos vías ópticas diferentes; puede referir información sobre movimiento a un área provista de un mapa topográfico preciso; puede integrar, de camino hacia V3, información sobre movimiento, tomada de V5, con información sobre forma.

Análogamente, mientras que la salida de información desde V2 hacia las regiones especializadas está muy polarizada, el retorno a V2 desde dichas áreas es difuso. V4 retrograda no sólo hasta las bandas estrechas y las interbandas, las cuales la abastecen de señales, sino también hasta las bandas gruesas, que no la surten. Este sistema aferente-eferente puede contribuir, pues, a unificar señales que tratan de la forma, del movimiento y del color.

Se percibe con claridad creciente que la red entera de conexiones del seno de la corteza visual, sin olvidar las conexiones de reentrada a V1 y V2, ha de funcionar saludablemente para que el cerebro se haga con un conocimiento completo del mundo exterior. Empero, como han puesto de manifiesto los pacientes con visión ciega, no es posible adquirir conocimiento sin conciencia, hecho que parece constituir una característica crucial de un aparato visual de correcto funcionamiento. Por consiguiente, nadie podrá alcanzar una comprensión profunda del cerebro visual sin afrontar también el problema de la conciencia.

Los dos últimos decenios han ofrecido a los neurólogos muchos y maravillosos descubrimientos sobre el cerebro visual. Han conducido además a planteamientos nuevos y de gran potencia, que nos hacen contemplar de muy distinta manera lo que el cerebro visual hace y la forma en que desempeña sus funciones. Ya no cabe separar los procesos de visión y de comprensión, ni hay lugar para separar de la conciencia la adquisición de conocimiento visual. A decir verdad, la conciencia es una propiedad del complejo aparato nervioso que el cerebro ha desarrollado con el fin de adquirir conocimiento.

Nuestra indagación en el cerebro visual nos ha conducido hasta el corazón mismo del empeño de la humanidad por indagar su propia naturaleza. No pretendemos decir que la comprensión de las interioridades del cerebro visual vaya a resolver el problema de la conciencia; lejos de eso. Pero no es mal comienzo.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA:

BLINDSIGHT: A CASE STUDY AND IMPLICATIONS. L. Weiskrantz. Oxford University Press (Clarendon Press), 1986.

SEGREGATION OF FORM, COLOR, MOVEMENT, AND DEPTH : ANATOMY, PHYSIOLOGY, AND PERCEPTION. Margaret Livingstone y David Hubel, en *Science*, vol. 240, págs. 740-749; 6 de mayo de 1988.

THE FUNCTIONAL LOGIC OF CORTICAL CONNECTIONS. S. Zeki y S. Shipp en *Nature*, vol. 335, n.º 6188, págs. 311-317; 22 de septiembre de 1988.

THE REMEMBERED PRESENT : A BIOLOGICAL THEORY OF CONSCIOUSNESS. Gerald M. Edelman. Basic Books, 1990.

A VISION OF THE BRAIN. S. Zeki. Blackwell Scientific Publications (en prensa)

Russell Ruthen

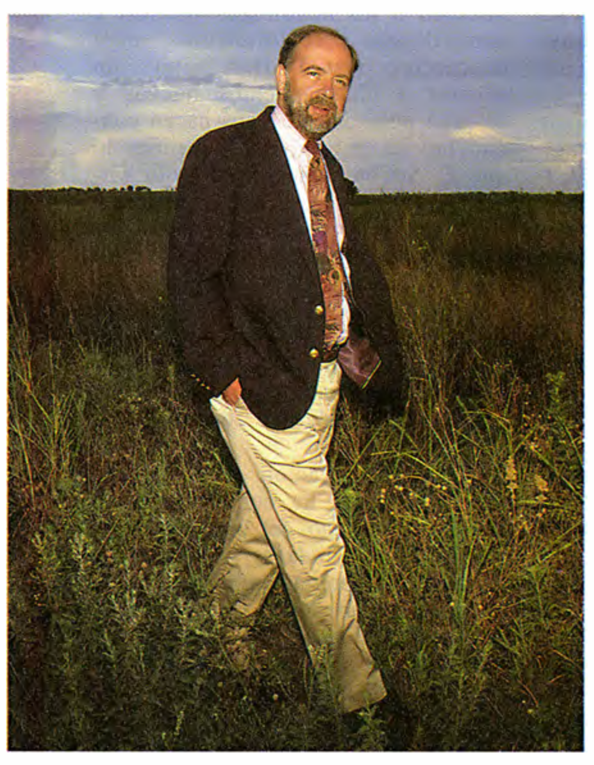
ROY F. SCHWITTERS: *Frustraciones de un cazador de quarks*

Roy F. Schwitters, director de proyecto del Superconductor Supercolisionador (SSC), no las tiene todas consigo. Si logra su construcción, será el acelerador de partículas más potente del mundo y el ingenio científico más caro. Pero a mediados de junio, la Cámara de Representantes decidió acabar con el programa de 8300 millones de dólares. A Schwitters corresponde persuadir a 51 senadores que tornen a conceder la financiación.

No será fácil. Se le echa en cara que el coste real de los dipolos magnéticos, por ejemplo, doblará o cuatriplicará la previsión que había realizado. (Se trata de los imanes que habrán de guiar las partículas aceleradísimas que cursen por el túnel circular de 87 kilómetros del SSC bajo la pradera texana.) Para capear el temporal en su cruzada, Schwitters goza de la asistencia de varios premios Nobel.

A sus 48 años, se siente profundamente obligado a proporcionar a la física de partículas un futuro fecundo acabando el acelerador gigante. Sabe de lo que habla. En los años sesenta participó de manera activa en el descubrimiento que confirmó la existencia de los quarks. En el decenio siguiente, convertido en profesor de física de la Universidad de Harvard, dirigió la construcción del detector piloto para el acelerador de partículas de más alta energía del mundo, el Laboratorio Nacional Fermi. Y si le sonríe Fortuna en el polémico superconductor supercolisionador, puede que presida el descubrimiento del factor que confiere masa a las partículas.

Schwitters creció en Seattle y, como muchos niños de la era del Sputnik, se divertía lanzando cohetes en miniatura, construyendo radios y haciendo experimentos con juegos de química. "Mis padres me apoyaron mucho", dice. "Siempre estaba haciendo estallar cosas." Aunque ninguno de sus progenitores tenía educación superior, le ayudaron en su ingreso en el Instituto de Tecnología de Massachusetts. Era la primera vez que viajaba al este del Mississippi. Durante sus años en la universidad, Schwitters consiguió "el mejor trabajo de verano del mundo": guía en el parque nacional Mount Rainier, en el estado de Washington. Allí conoció a Karen Chrystal; se casaron cuando Schwitters terminó la carrera. Se quedó en el MIT para hacer su doctorado en física de partículas, que preparó con experimentos realizados en el Centro del Acelerador Lineal de Stanford (SLAC). En 1971, al tiempo que Schwitters acababa su tesis, su mujer daba a luz al primero de sus tres hijos.



ROY F. SCHWITTERS intenta que el Congreso dé luz verde a la construcción del supercolisionador que se instalará bajo las praderas de Texas Foto: David Sams.

Schwitters prosiguió su formación de posgraduado en el SLAC. Bajo la dirección de Burton Richter, y en unión de Martin Breidenbach, George H. Trilling y Gerson Goldhaber, comenzó a construir un complejo detector de partículas para los anillos asimétricos de positrón-electrón de Stanford (SPEAR). El colisionador SPEAR promovía el choque entre electrones y sus antipartículas los positrones, con una liberación energética que podía alcanzar los cuatro mil millones de electronvolts (GeV).

A comienzos de los setenta, empezó a cobrar cuerpo la idea de que toda la materia constaba de quarks y leptones. Esta teoría sostiene que el protón y el neutrón se componen de tres quarks cada uno; el electrón y el positrón se incluyen en los leptones. Mas los físicos atisbaban que debía haber varias clases, o familias, de quarks y leptones.

En 1973 el grupo del SPEAR se percató de que estaban obteniendo algo inusual a una energía de unos 3,2 GeV. Cuando los electrones y los positrones chocaban a esa energía, el número de "sucesos" registrados era un poco más elevado que la media a otras energías. En junio de 1974 el equipo decidió revisar los curiosos resultados. Los primeros análisis no revelaron nada. Pero algunas semanas más tarde el grupo se dio cuenta de que un desliz en el ordenador había distorsionado los resultados.

Una noche, en su casa, hacia mediados de octubre, Schwitters se puso a revisar las series una por una. Encontró dos en las que el número de sucesos era tres veces mayor que el promedio. "Me pareció fantástico. Creía haber encontrado las series erróneas, y todo lo que tendríamos que hacer era hallar una razón para eliminarlas." El 22 de octubre, el grupo empezó un tedioso análisis de las series de datos "malas". Quizás, aventuraban, las disparidades eran debidas a un componente del detector que no funcionaba bien o a otro error de ordenador.

En esa atmósfera, mientras aguardaba el autobús en la tarde del 5 de noviembre, le vino repentinamente una luz, ese derroche de inspiración que se recuerda toda la vida. "Me di cuenta de que no había nada erróneo en las series. Antes bien, podríamos haber descubierto una nueva partícula."

Por tratarse de datos preliminares, el grupo había de llevar a cabo otra serie de mediciones. Pero el colisionador SPEAR había sido modificado para producir colisiones a 5 GeV, y no era fácil reajustar la máquina a 3,2 GeV· Se les concedió, a regañadientes, un fin de semana para intentarlo de nuevo. El 10 de noviembre, que cayó en domingo, señala, estaban obteniendo sucesos a una tasa 100 veces superior a lo habitual para energías de 3,105 GeV. Era la firma de un nuevo tipo de quark: encanto ("charm"). Y lo más importante: la existencia del quark encanto demostraba la corrección de la teoría de los quarks.

El equipo del SPEAR no realizó el descubrimiento en solitario. El grupo de Samuel Chao Chung Ting había encontrado pruebas del quark encanto trabajando en un acelerador de partículas, el sincrotrón de gradiente alternante, del Laboratorio Nacional Brookhaven. El 11 de noviembre ambos grupos anunciaron el descubrimiento de una partícula a 3,105 GeV. Ting tenía pruebas sólidas desde finales de octubre, pero no acababa de creérselo como para publicar los resultados.

Durante el año siguiente, circularon rumores de que el equipo del SLAC sabía del trabajo de Ting antes del 10 de noviembre. Pero en 1976 la Academia Sueca de las Ciencias cerró, en buena medida, la discusión de la prioridad concediendo tanto a Richter como a Ting el premio Nobel por el descubrimiento del quark encanto. Desde entonces, los físicos han concluido que los quarks vienen en seis "sabores" diferentes: arriba (up), abajo (down), extraño (strange), encanto (charm), cima (top) y fondo (bottom); todos han sido descubiertos excepto el quark cima.

En 1979, excitado ante la perspectiva de vivir y enseñar en Boston, Schwitters aceptó la plaza de profesor en el departamento de física de la Universidad de Harvard. Durante esa época, continuó aplicando su experiencia en detectores de partículas. Formó tándem con Alvin V· Tollestrup para dirigir el equipo de 200 científicos que proyectó y construyó el detector colisionador del Fermilab (CDF). El detector pesaba 4500 toneladas y podía dar cabida a más de 100.000 colisiones de partículas por segundo. Durante una década, el CDF constituyó el principal ingenio experimental del laboratorio, que reveló el tamaño de los quarks, la naturaleza de la fuerza débil y la electromagnética y las propiedades del quark fondo.

A lo largo de todo ese tiempo, uno de sus temas recurrentes ha sido el escurridizo quark cima. Había albergado la esperanza de detectarlo en el SLAC; pensaba verlo en el Fermilab. No hubo suerte. A nadie sorprenderá, pues, que haya puesto todas sus esperanzas en el SSC desde que empezó a involucrarse en el proyecto en 1986.

En su concepción actual, los principales componentes del colisionador se hallarán instalados en un túnel circular, a unos 50 metros bajo las verdes llanuras de Ellis. Se le prevé una aceleración de dos haces de protones en sentidos opuestos y guiados hacia el centro de uno de los dos enormes detectores.

Ciencia y sociedad

Genética molecular

Secuencia completa de un cromosoma

El subtítulo exacto debiera rezar "secuencia completa del ADN del cromosoma III de *Saccharomyces cerevisiae"*. A principios de la última década, el desarrollo de las técnicas de secuenciación permitió divisar en el horizonte la viabilidad de cartografiar la secuencia íntegra de los desoxirribonucleótidos que forman la doble cadena de ADN existente en el genoma de los organismos eucariotas.

Hacia 1985 se planteó ya el ambicioso Programa del Genoma Humano. Pero su tamaño extraordinario, lo forman 3000 megabases, superaba las posibilidades técnicas del momento. Hubo que inclinarse por la opción alternativa de abordar genomas más asequibles, a modo de "ensayo previo". Se escogió el de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, de talla limitada a 14,4 megabases, distribuidas en 16 cromosomas. Otras razones abonaban la elección: su fácil manipulación biológica por tratarse de un organismo unicelular, estado de desarrollo de la investigación genética y bioquímica, disponibilidad de técnicas de bioingeniería e importancia económica del organismo (industrias panadera y repostera, cervecera, vínica y licorera, productos industriales de fermentación). Eran razones poderosas que animaron a la Comunidad Económica Europea a lanzar el Proyecto del Genoma de Levadura, PGL, dentro de su Programa de Biotecnología (PB, también abreviado BAP en razón de su denominación inglesa: "Biotechnology Action Program").

Los resultados obtenidos en la primera fase del proyecto PGL, en el que han participado 35 laboratorios europeos, tres de ellos españoles, señalan un hito en la historia reciente de la biología molecular. Se ha cartografiado la primera secuencia completa del ADN de un cromosoma en un organismo eucariota. El cromosoma III de *S. cerevisiae* está formado por 315.365 pares de bases y constituye el mayor fragmento continuo de ADN secuenciado hasta la fecha.

La secuencia del cromosoma III ha confirmado el apretado empaquetamiento de la información genética en la levadura. Se han encontrado 183 zonas de lectura abierta (ZLA) en el ADN que determinan proteínas de más de 100 aminoácidos, aunque puede haber genes de tamaño menor, dos de ellos identificados ya. Ello revela la presencia de un mínimo de 185 genes en las 315 kilobases de ADN, con un gen por cada 1,7 kilobases. De estas 185 ZLA (u ORF), un 20 % corresponden a genes identificados con anterioridad. Unos 150 eran, pues, desconocidos. El rastreo comparativo, en los bancos de datos, de secuencias de genes conocidos ha mostrado que sólo un tercio de estos 150 genes presenta cierto nivel significativo de homología con algún gen, de cualquier origen, ya descrito. Homologías que a veces llaman la atención; por ejemplo la del gen de levadura y su parecido con el responsable de la síntesis del pigmento blanco de los ojos de *Drosophila*, o la del gen que es esencial para la viabilidad celular de *S. cerevisiae* y su estrecha afinidad con el gen bacteriano implicado en la fijación de nitrógeno, proceso que no existe en nuestra levadura.

No se esperaba tanta singularidad (o falta de homología) en los dos tercios de ZLA restantes, unos 100 nuevos genes; en particular, si tenemos en cuenta que cerca del 60 % de los genes registrados en los bancos de datos sí presenta homología con algún otro gen descrito. Sugiere ese fenómeno que esos nuevos genes pertenecen, en buena parte, a familias de proteínas cuya función queda por descubrir y que han escapado a los sistemas de análisis "clásicos". He ahí una ventaja añadida de la secuenciación sistemática.

Mediante técnicas de alteración génica se ha acometido el análisis funcional de una cincuentena de los nuevos genes. Sólo tres son imprescindibles para la vida de la célula. La eliminación de cualquiera de los dos tercios de esa cifra no produce ningún efecto fenotípico detectable. Pero no es lícito deducir de esa situación que la mayoría de los genes carezcan de una misión biológica a cumplir. La ausencia de alteraciones fenotípicas podría obedecer, en teoría, a una redundancia sistemática en la información genética, explicación implausible en este caso si consideramos la escasa duplicación génica detectada en la levadura. Más verosímil resulta culpar de esos resultados a las limitaciones de los sistemas de análisis, incapaces de detectar los efectos producidos por la alteración génica. Las condiciones en que se someten a prueba los fenotipos son muy restringidas, debido quizás a la propia investigación biológica, que sólo ha descubierto parte de las funciones que un organismo tan elemental como la levadura desarrolla. Limitaciones que tienen mayor peso a medida que nos elevamos en la escala taxonómica.

El programa europeo ha demostrado que la cooperación entre un gran número de equipos de investigación es perfectamente factible también en el área de la biología molecular. Esta cooperación es incluso mejorable, y en su segunda etapa el proyecto europeo conseguirá, con toda probabilidad, la secuenciación de los cromosomas II y XI en un período equivalente al requerido para completar la secuencia del cromosoma III. (Antonio Jiménez, Marco Antonio Delgado y Juan Pedro García Ballesta, del Centro de Biología Molecular de Madrid.)

Genética cuantitativa

Foto de familia

Diana B. Paul y Costas B. Krimbas publicaron recientemente en *Investigación y Ciencia* un artículo sobre Nicolai V. Timoféeff-Ressovsky, donde se alude a mi filogenia como genético evolutivo: a través de Adriano Buzzati-Traverso se me relaciona con el destacado biólogo ruso. Su lectura me llevó a desempolvar una vieja fotografía, correspondiente a la época de mi estancia en el laboratorio del profesor italiano, en Pavía, donde me inicié en la utilización de *Drosophila* como material de trabajo adecuado para los estudios de genética de poblaciones y evolutiva. Desde la revista se me pidió una nota relacionada con dicha fotografía, insistiendo los editores en el carácter histórico de la misma.

La fotografía corresponde a los participantes en el "Simposio sobre estructura genética de las poblaciones", que tuvo lugar en Pavía en

agosto de 1953, organizado por Buzzati-Traverso, bajo el patrocinio de la UNESCO. Allí acudieron, entre otros, activos participantes en la formulación de la teoría neodarwiniana de la evolución.

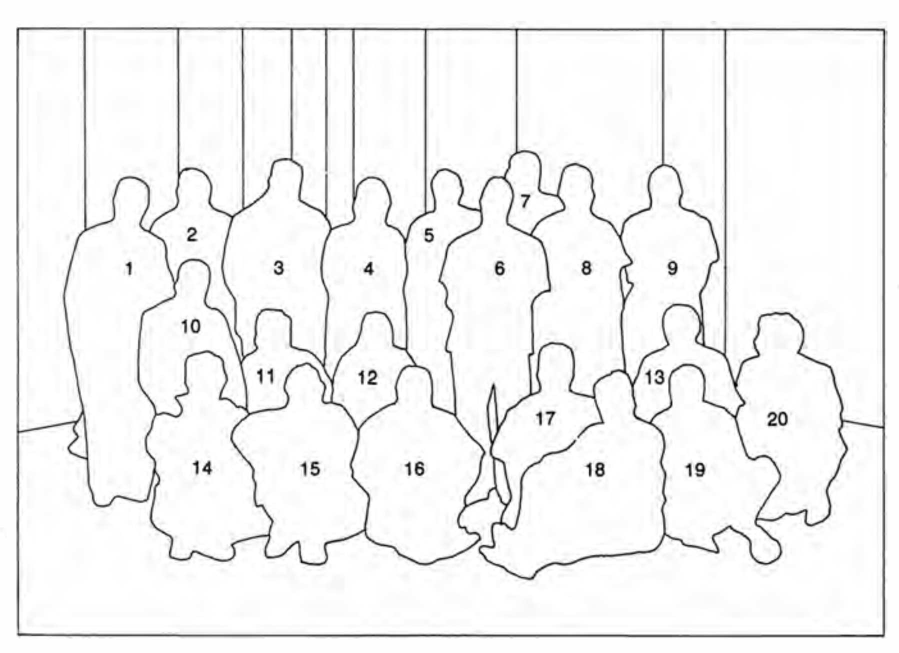
El simposio de Pavía se celebró en un momento crucial de la historia de la biología. En abril del mismo año 1953 Watson y Crick habían publicado sus dos trabajos seminales sobre la estructura del ADN y sobre las implicaciones genéticas de dicha estructura. Estos trabajos abrieron el nuevo campo de la genética molecular, cuyo impacto, tanto teórico como práctico, no sólo en la biología, sino en la cultura en general, es aún imposible de predecir. La consideración retrospectiva de la fotografía me sugiere un breve comentario sobre los cambios aportados por la genética molecular en el conocimiento de la estructura genética de las poblaciones, tema del simposio.

En 1953, el acceso directo al componente genético de los sistemas vivos era muy limitado; a lo más, algunos estudios citogenéticos suministraban alguna información en ese sentido. De ahí que el concepto de gen entonces vigente era abstracto; se había llegado a él a partir del análisis de la herencia de los caracteres mendelianos y, por tanto, estudiando los organismos externamente, en su fenotipo. Los datos sobre la estructura genética de las poblaciones estaban sujetos, obviamente, a las mismas limitaciones y habían aparecido ideas muy variopintas sobre la estructura en cuestión.

Los genéticos que estudiaban la evolución experimentalmente y en la naturaleza habían llegado al convencimiento de que en las poblaciones debía abundar la variabilidad genética. Sobre todo, los experimentos de selección artificial en caracteres cuantitativos aportaban pruebas importantes de la existencia de dicha variabilidad. Varios de los participantes en el simposio de Pavía (A. Robertson, Falconer y Scossiroli) presentaron trabajos de selección artificial en caracteres cuantitativos. Mather, allí presente, había sido el pionero en esta clase de trabajos, y Lerner, procedente del campo de la mejora genética, también tenía considerable experiencia en ese tipo de trabajos. Algunos resultados obtenidos en la investigación de poblaciones naturales corroboraban la existencia de abundante variabilidad genética.

Otro grupo, entre los que predominaban los teóricos, permanecían afe-





Participantes en el simposio de Pavía y centros donde trabajaban en 1953: 1. K. Mather, del departamento de genética de la Universidad de Birmingham; 2. B. A. Da Cunha, de la facultad de filosofía, ciencias y letras de la Universidad de São Paulo; 3. J. B. S. Haldane, del departamento de biometría del University College de Londres; 4. Th. Dobzhansky, del departamento de zoología de la Universidad de Columbia; 5. C. H. Waddington, del Instituto de Genética Animal de Edimburgo; 6. C. Epling, del departamento de botánica de la Universidad de California en Los Angeles; 7. H. L. Carson, del departamento de zoología de la Universidad de Washington en Saint Louis; 8. A. Robertson, del Instituto de Genética Animal de Edimburgo; 9. D. S. Falconer, de la Organización de Investigación en Genética y Reproducción Animal, Instituto de Genética Animal de Edimburgo; 10. E. B. Ford, del departamento de zoología y laboratorio de genética de la Universidad de Oxford; 11. B. Wallace, del Laboratorio de Biología de Cold Spring Harbor; 12. H. Lewis, del departamento de botánica de la Universidad de California en Los Angeles; 13. I. M. Lerner, del departamento de cría aviar de la Universidad de California en Berkeley; 14. E. Mayr, del Museo de Zoología Comparada de Harvard; 15. G. E. Magni, del instituto de genética de la Universidad de Pavía; 16. A. A. Buzzati-Traverso, del instituto de genética de la Universidad de Pavía; 17. Sir Ronald Fisher, del departamento de genética de la Universidad de Cambridge; 18. J. Clausen, de la Institución Carnegie de Washington; 19. A. Prevosti, del centro de genética animal y humana de la Universidad de Barcelona; 20. R. E. Scossiroli, del instituto de genética de la Universidad de Pavía.

rrados a la idea tradicional en genética mendeliana; de acuerdo con la misma habría, en los genes, un alelo normal (el llamado alelo silvestre), que sería prácticamente el único presente en todos lo individuos de la misma especie, y sólo con frecuencias muy pequeñas se encontrarían otros, resultantes de mutaciones que tenían efectos patológicos o por lo menos deletéreos. Defendían, por consiguiente, una variabilidad escasa.

Un importante grupo liderado por Th. Dobzhansky, genético norteamericano de origen ruso, atribuyó la permanencia de la notable variabilidad de las poblaciones a la superioridad de los genotipos heterocigotos sobre los homocigotos. La doctrina que reconocía esos fenómenos en las poblaciones recibió el nombre de "teoría del equilibrio". Los aferrados a la vieja idea mendeliana, adscritos a la "teoría clásica", llegaron a la conclusión, partiendo de razonamientos teóricos, de la inviabilidad de cualquier población que tuviera muchos genes con varios alelos, mantenidos por superioridad de los heterocigotos. La existencia de una población tal supondría una disminución de la eficacia biológica, debido a la segregación de homocigotos poco eficaces, prácticamente en todos los individuos de las poblaciones con dicha estructura; la consecuencia inevitable sería su extinción.

Las dos teorías en conflicto sobre la estructura genética de las poblaciones estaban asociadas a representaciones distintas del proceso evolutivo por selección natural. Para la teoría del equilibrio, la variabilidad constituía una reserva explotable por la selección en cualquier momento. Gracias a la variabilidad, las poblaciones serían flexibles y sus características podrían cambiar en poco tiempo, cuando los cambios operados en factores internos o externos al organismo lo hicieran necesario para sobrevivir. De acuerdo con la teoría clásica, la evolución requeriría la aparición de un mutante que fuese mejor que el alelo silvestre, en las condiciones ambientales donde se encontrara la población.

En los primeros años del desarrollo de la genética molecular, los cambios ocurridos en las ideas de la genética de poblaciones siguieron un curso más bien lento. Los problemas giraron en torno a la polémica sobre la estructura genética de las poblaciones, hasta que, en 1966, con la incorporación de las técnicas de electroforesis, se publicaron las primeras estimas de variabilidad existente en las proteínas, que resultó ser muy grande. Si ello corroboraba, por un lado, la "teoría del equilibrio", coincidía, por otro, con la teoría clásica en que dicha variabilidad no dependía de la superioridad de los heterocigotos. En el dominio del ADN, por lo menos, es predominantemente neutra, y hay buenas razones para admitir que también lo es o casi en el ámbito de las proteínas.

Ahora bien, al hacerse asequible el estudio directo de los genes, el planteamiento de la cuestión cambiaba mucho, aunque no todos cayeran en la cuenta. Las características del ADN y de la función que desempeña en los organismos revelan que se trata de sistemas portadores de información codificada; es decir, el ADN opera como un lenguaje. Por tanto, las propiedades del componente genético han de interpretarse de manera muy diferente del modo en que han de entenderse las propiedades del componente somático, del fenotipo. Aunque los genes funcionan con mecanismos químicos, la información que portan codificada no está determinada por sus propiedades químicas, sino que depende de la secuencia de sus nucleótidos, y ésta no se halla subordinada a tales propiedades.

Si el componente genético de los seres vivos es un sistema de símbolos comparable a un lenguaje, en el que está codificada información semántica, correspondiente a las propiedades hereditarias presentes en el componente somático, la existencia de variabilidad neutra o casi, a nivel molecular, significa que en el "lenguaje genético" hay palabras sinónimas. Fenómeno que no debe sorprendernos si consideramos que el significado semántico de los genes, las palabras del "lenguaje genético", se adquiere por un mecanismo de tanteo, por cambios al azar que son seleccionados cuando, en el plano somático, corresponden a propiedades útiles para el sistema en términos de supervivencia mediante la reproducción.

Así, la existencia de mucha variabilidad neutra o casi, a nivel molecular, nos da una visión de la estructura genética de las poblaciones que reasume los aspectos positivos de la teoría clásica y de la teoría del equilibrio, sin incorporar los negativos. Se elimina la necesidad del lastre genético que implica la segunda y la falta de flexibilidad evolutiva que comporta la primera. Por recombinación genética entre variantes neutras, se pueden generar continuamente combinaciones genéticas nuevas, algunas de las cuales no son neutras y pueden servir de materia prima para la acción de la selección. Como ya se ha dicho, la flexibilidad evolutiva reviste especial importancia para la supervivencia de las poblaciones, cuando éstas se enfrentan con la necesidad de adaptarse a condiciones nuevas, tales como las producidas por variaciones en su ambiente.

No sólo la recombinación entre variantes genéticas neutras, también los descubrimientos realizados por la genética molecular sobre la estructura del material genético y los mecanismos de cambio que en él actúan, contribuyen a crear la imagen de un genoma flexible, que hace a los sistemas vivientes aptos para evolucionar por el mecanismo darwiniano de cambios al azar y selección natural. Las secuencias móviles, la frecuencia de las duplicaciones génicas que posibilitan el origen de nuevos genes y la posibilidad de transmisión horizontal son, todos ellos, factores que generan variabilidad genética explotable por la selección. Además, la investigación del genoma, y dentro de la misma el seguimiento de la evolución de los genes, nos muestra que éstos no cambian mediante un proceso ordenado, sino, como afirma acertadamente François Jacob, por parcheo y chapuzas. Observación que es coherente con lo que cabe esperar de un proceso que aprovecha cambios favorables originados por azar.

El inconveniente que impide alcanzar una visión completa del impacto de la genética molecular en la genética evolutiva reside en el insuficiente conocimiento que tenemos de las relaciones entre genes y procesos de morfogénesis de los orgánulos y las estructuras celulares, así como de los procesos del desarrollo embrionario. Tras una etapa en que se tendía a conceder a los genes un papel restringido en esos procesos, el progreso de la ciencia obliga a revalorizar su intervención. Así, en lo concerniente al dominio celular, el descubrimiento de proteínas (y sus genes correspondientes, por ende) que modulan, inhiben o promueven el ensamblaje y la desarticulación de otras proteínas, su plegamiento para formar su estructura secundaria y terciaria, la degradación de las que se han plegado mal, etcétera, indica que estos procesos no son tan automáticos en las células, como algunos experimentos *in vitro* parecían sugerir. Las proteínas aludidas regulan los procesos, la velocidad de las confor-

maciones producidas y la ordenación de los componentes en las moléculas con estructura cuaternaria y en las estructuras celulares, todo ello de suerte tal que se proceda de forma coordinada y concorde con el funcionalismo celular.

En lo que al desarrollo se refiere, continuamente se descubren nuevos genes codificadores de proteínas indispensables para que el organismo siga el camino que conduce a la formación de un adulto funcional, dotado de las propiedades de la especie a la que pertenece. También, cada día se van identificando nuevas proteínas y sus correspondientes genes, necesarias para establecer los gradientes adecuados en los procesos de morfogénesis, en los procesos de segmentación embrionaria, en los de diferenciación de órganos y tejidos, en la síntesis de antígenos de membrana de los que depende que las células embrionarias se reconozcan adecuadamente para formar órganos y tejidos funcionales, etcétera.

Mucho podría ampliar esta breve nota, mas no he pretendido hacer un análisis profundo de las relaciones entre la genética molecular y la genética evolutiva, sino solamente esbozar algunos aspectos generales de la cuestión que me han interesado especialmente. No obstante, no quiero terminar sin manifestar los sentimientos que me ha despertado escribir estas líneas. He tratado de algunos de los rasgos sobresalientes de la parte de la historia de la biología que me ha tocado vivir y he recordado mis primeros escarceos en el mundo de la genética evolutiva de la mano de figuras ya históricas, que me han privilegiado con una relación profesional muy cordial y enriquecedora. La fotografía del simposio de Pavía, hace casi cuarenta años, me ha hecho revivir aspectos humanos muy entrañables y momentos científicos muy interesantes. (Antonio Prevosti, profesor emérito de genética de la facultad de biología de la Universidad de Barcelona.)

Fusión nuclear

Diagnóstico de plasmas

La reacción de fusión más asequible es aquella en la que un núcleo de deuterio (D) y otro de tritio (T) se unen para formar un núcleo de helio y emitir un neutrón, liberando 17,6 megaelectronvolts de energía (1 gramo de mezcla D-T produciría la energía utilizada por una familia durante varios años). Para provocar esa reacción hay que vencer la fuerza repulsiva de los núcleos, lo que significa calentar la mezcla a muy altas temperaturas. A millones de grados, la materia se encuentra en estado de plasma: electrones y iones circulan libres.

Ahí reside la meta del proyecto del reactor termonuclear ITER, en alcanzar la ignición del plasma, proceso que consiste en mantener la reacción autoabastecida por la energía producida, sin depender de los sistemas de calentamiento que la inician.

El parámetro que nos indica cuán cerca estamos de la ignición es el producto de la temperatura por la densidad y por el tiempo de confinamiento de la energía. Las tres magnitudes son importantes: se necesita una temperatura altísima para asegurar la reacción en cada choque D-T; se precisa densidad suficiente para que se produzca un número notable de encuentros; por último, difícilmente podremos tener una reacción rentable si la energía que usamos para calentar se escapa inmediatamente sin permanecer un cierto tiempo confinada en el plasma.

Aparte de las tres magnitudes citadas intervienen otros factores de interés en el comportamiento del plasma. Nos referimos a los campos magnéticos, la corriente del plasma, la densidad de diversas impurezas (metales, oxígeno y otros, que no son ni deuterio ni tritio), la presencia de irregularidades (inhomogeneidades) en el plasma, la cantidad de energía emitida por radiación electromagnética y demás. Medir esas magnitudes en un plasma que está a centenares de millones de grados no es tarea fácil. Por supuesto, no podemos pensar en introducir sensores. Hemos de limitarnos a observar desde el exterior las emisiones del plasma o la interacción del mismo con haces de prueba, utilizando técnicas de diagnosis refinadísimas.

De entre las distintas técnicas propuestas destacaremos, por su carácter de diagnóstico básico y al mismo tiempo en innovación continua, el uso de sistemas basados en microondas e infrarrojo para medir la densidad en el plasma.

Podemos medir la densidad del plasma atravesándolo con un haz de radiación infrarroja o microondas. Sabemos que, en la mayoría de las substancias conocidas, el índice de refracción para un rayo de luz es mayor o igual que la unidad; en el plasma, sin embargo, ese valor resulta menor que la unidad, siendo la diferencia proporcional a la densidad electrónica (esta aproximación es válida para densidades moderadas y cuando el haz es polarizado paralelo al campo magnético del plasma). El desfase sufrido por un haz que atraviesa el plasma respecto a otro de referencia que no lo atraviesa se registra en un interferómetro y es proporcional al promedio de la densidad electrónica a lo largo de la línea de paso del haz (línea de observación). Para plasmas de isótopos del hidrógeno, la densidad electrónica es igual a la densidad de núcleos.

El efecto es tanto más fácil de observar cuanto mayor es la longitud de onda del haz de prueba, pero existe un límite: a altas densidades las microondas pueden sufrir desviaciones en el plasma e incluso reflexiones. Por ello, los sistemas de microondas (150 gigahertz, equivalentes a una longitud de onda de 2 milímetros) inicialmente usados se han ido sustituyendo por interferómetros que utilizan láseres en el infrarrojo lejano (FIR) con longitudes de onda de 0,5 a 0,05 mm. Esta es una de las principales aplicaciones de la radiación en dicha zona del espectro, auténtica transición entre la óptica y la radiofrecuencia, donde se solapan osciladores de microondas de alta frecuencia con láseres de baja frecuencia.

El interferómetro es una herramienta muy fiable para medir la densidad electrónica, pero proporciona sólo el valor medio de la misma a lo largo de la línea de observación. En muchos casos, esto no basta para caracterizar el plasma; la densidad es mayor en el centro que en el borde y de su distribución dependen las propiedades del confinamiento; algo similar ocurre con la temperatura; y el fenómeno puede aparecer invertido si medimos la distribución de impurezas, pues se da mayor concentración en el borde que en el centro.

Este problema se presenta también en la mayoría de los sistemas que analizan las partículas, radiación visible, ultravioleta, rayos X y demás emisiones del plasma, que se acumulan en el detector y no es posible discernir qué parte de la señal viene de cada zona.

En ocasiones hemos de conformarnos con atravesar el plasma con una serie de líneas de observación paralelas y realizar una reconstrucción unidimensional por ordenador. En este sentido, los interferómetros se han ido perfeccionando progresivamente llegándose a sistemas en que un haz se expande para cubrir todo el plasma y formar, al recombinarse con el de referencia, un holograma unidimensional que contiene la información sobre la distribución de densidad.

Para poner las cosas aún más difíciles, los futuros reactores dejarán muy pocas aberturas en la cámara de vacío, y éstas, en su mayoría, quedarán reservadas para los sistemas de calentamiento, alto vacío, inyección de combustible y otros sistemas auxiliares, sin apenas espacio para los diagnósticos.

En estas condiciones atravesar toda la sección del plasma con una serie de haces paralelos puede resultar imposible. Se estropearían en seguida, además, los componentes ópticos con exposición directa al flujo de neutrones. Para la operación de ITER y de los futuros reactores comerciales se necesitarán diagnósticos fiables, resistentes a la radiación, y que puedan obtener el máximo de información utilizando pequeñas aberturas en la cámara de vacío del dispositivo. En resumen, sería ideal observar el plasma a través de una sola línea y ser capaz de discernir las contribuciones de las diferentes partes a lo largo de ésta. La reflectometría de microondas, aplicada a plasmas de fusión, presenta esta posibilidad, y es además una técnica que cuenta, entre sus principales impulsores, con científicos españoles.

Como hemos apuntado, el índice de refracción del plasma para las microondas es menor que la unidad. Si la densidad electrónica adquiere cierto valor (densidad crítica), el índice de refracción se hace cero y se produce la reflexión del haz. El plasma es un reflector muy particular: los distintos "colores" (frecuencias) se reflejan a distintas profundidades. La densidad crítica es proporcional al cuadrado de la frecuencia del haz de microondas. Así, un haz de 20 gigahertz se refleja cuando se alcanza una densidad de 5×10^{12} electrones por centímetro cúbico, correspondientes típicamente al borde de un tokamak; un haz de 100 gigahertz se reflejaría cerca del centro, a una densidad 25 veces mayor.

De esta forma, si utilizamos un solo emisor de frecuencia variable, podemos lanzar al plasma radiación de distintas frecuencias, que se irá reflejando en distintas posiciones a lo largo de la línea de observación. Si determinamos la distancia de reflexión, conoceremos dónde está la densidad crítica para cada frecuencia y, por tanto, obtendremos una descripción muy detallada del perfil de densidad.

El problema no es tan sencillo como localizar un objeto reflector en el aire, ya que la velocidad del haz no es constante al ir atravesando el plasma, pero la información puede ser obtenida mediante un proceso numérico en el ordenador, que comienza a analizar los datos del borde y va avanzando en la reconstrucción hacia el centro del plasma.

La sutil precisión de este procedimiento de medida ayuda a entender mejor las propiedades del plasma. La densidad en un punto dado no permanece estable, sino que existen

fluctuaciones muy rápidas y casi caóticas, que podrían ser las responsables de una mayor difusión de energía y partículas al exterior, dando lugar a que los tiempos de confinamiento obtenidos estén muy por debajo (en ocasiones 100 veces) de la previsión teórica.

El reflectómetro puede seguir los cambios de densidad midiendo (con precisión de milímetros) los desplazamientos radiales de las capas de densidad constante. Aunque la interpretación es complicada, la alta resolución espacial y temporal (décimas de microsegundo) de esta técnica la convierten en uno de los principales diagnósticos para analizar este fenómeno, denominado "transporte anómalo" y que hasta ahora no ha encontrado explicación teórica satisfactoria.

Si pudieramos comprender el transporte anómalo y quizá suprimirlo, los tiempos de confinamiento mejorarían en un factor 20-100 y esto permitiría alcanzar ignición en los dispositivos de menor tamaño actualmente existentes, ahorrando costes y sobre todo tiempo en el camino hacia el reactor industrial de fusión. Detalles como éste dan idea del interés en el desarrollo de las técnicas de diagnosis. (Joaquín Sánchez Sanz, de la Asociación EURATOM-CIEMAT.)

Partículas elementales

Las entrañas del protón

Por el subsuelo de las calles de Hamburgo corre un tren especial con nombre de diosa: Hera, un anillo acelerador que provoca los choques entre electrones y hadrones. Entre los segundos se cuentan los protones. A modo de inmenso microscopio, Hera nos revelará estructuras de menos de 10^{-18} metros, distancia inferior al diámetro de un protón. Según Bjorn Wiik, constructor con Gustav Voss del anillo, "el objetivo de Hera es ver los protones con muy alta resolución, cien veces mejor que la mejor de las observaciones jamás realizadas".

Encajada en un túnel circular de 6,3 kilómetros de longitud, Hera habrá de acelerar protones hasta una energía de 820 gigaelectronvolts (mil millones de electronvolts) y electrones hasta 30 GeV. Se trata de un potentísimo colisionador de protones y electrones. Con él compiten, sin embargo, en términos de energía, dos rivales. El colisionador LEP del CERN que acelera electrones y positrones hasta energías de 50 GeV, y el tevatrón del Fermilab de Illinois, que impulsa protones y antiprotones hasta 900 GeV.

Hera está capacitada para lanzar electrones contra el interior de un protón. Una vez en su entraña, interacciona con las partículas constituyentes del protón, que son tres quarks y unos cuantos gluones. Los tres quarks dan cuenta de la masa y de la carga del protón. Los gluones mantienen los quarks unidos mediante fuerza nuclear fuerte. Cuando un electrón colisiona con un quark éste no queda libre. Pero la colisión producirá chorros de partículas que, cuando las analizamos, revelan la estructura interna del protón.

El acelerador ocupará un lugar distinguido en el Olimpo si logra crear cierta partícula exótica, el leptoquark. Toda la materia consta de quarks (los que forman el protón) o

leptones (electrones y neutrinos). Los físicos prevén que, si un quark y un leptón chocan a casi la velocidad de la luz, quedarán ligados formando un leptoquark. La observación de esa partícula abriría las puertas a nuestro conocimiento de la razón por la que la naturaleza crea quarks y leptones.

La construcción de Hera ha durado ocho años y ha costado 1010 millones de marcos. Utiliza dos sistemas aceleradores independientes, uno para los protones y el otro para los electrones. El acelerador de protones debe mantener los protones, partículas relativamente pesadas, en una determinada trayectoria y requiere, por tanto, potentes imanes superconductores. El reto principal del acelerador de electrones estriba en poder compensar la energía que estas partículas pierden en forma de radiación sincrotrónica. De ello se encargarán unas refinadas cavidades de radiofrecuencia. Tampoco es fácil mantener los haces de electrones y protones de forma que choquen en el centro de los dos detectores instalados en el aparato. Pronto llegarán noticias de interés para la física.

El favorito de mamá

De tal palo, tal astilla

Todos los pueblos tienen sus himnos a la madre que reconocen "las muchas cosas que nos dio". Si mamá es *Tribolium castaneum*, el escarabajo de la harina, sería mejor que uno de sus regalos fuera el gen Medea. Lo han descubierto tres entomólogos norteamericanos: si una hembra de *Tribolium* es portadora de Medea, cualquiera de sus descendientes que carezca de dicho gen morirá en la cuna.

Sus descubridores declaran maliciosamente que Medea es un acrónimo de la expresión inglesa equivalente a "efecto maternal dominante de interrupción embrionaria". Pero no es verdad; su inspiración real fue la Medea de la mitología griega, que mató a sus hijos en un arrebato de celos. Medea parece representar el primer miembro de una clase de genes egoístas, hasta ahora no conocida, que puede desempeñar un importante papel en la evolución y el origen de nuevas especies.

Los genes egoístas son secuencias parásitas de ADN que aumentan su propia frecuencia en una población, por lo general en detrimento de los organismos que los portan. Aunque la mayoría de los genes sólo pueden prosperar contribuyendo al bienestar de sus portadores, "hay ciertos momentos en el ciclo biológico de un organismo en los que los elementos genéticos engañan para su propio beneficio en la transmisión", explica Jack H. Werren, que estudia genes egoístas en la Universidad de Rochester.

Algunos genes, tramposos, insertan copias suplementarias de ellos en las células; otros mutilan o atenazan a sus contrapartidas genéticas en otros cromosomas. Los hay que pueden incluso cambiar el sexo de su hospedador con el propósito de que produzca solamente óvulos o espermatozoides favorables a la distribución del gen. Prácticamente todas las especies, incluidos los seres humanos, albergan al menos algunos genes egoístas. "Es una auténtica jungla", bromea Werren.

La peculiaridad de Medea estriba en que se trata del primer gen egoísta ligado a la madre que actúa sobre los embriones y no sobre los óvulos o los espermatozoides. Richard W. Beeman, del Servicio de Investigación Agrícola en Manhattan, y sus colegas Kenlee S. Friesen y Rob E. Denell, de la Universidad estatal de Kansas, descubrieron Medea mientras comprobaban si los escarabajos de la harina de diferentes partes del mundo tenían algún problema a la hora de reproducirse entre sí. Cuando intentaron cruzar escarabajos de un almacén de arroz de Singapur con otros de una granja de Georgia, advirtieron que había combinaciones híbridas que presentaban progenies persistentemente pequeñas: muchas de las larvas resultantes morían antes de la eclosión o al poco de la misma.

Experimentos posteriores, que Beeman, Friesen y Denell describieron en *Science* en abril, los convencieron de que las muertes podían atribuirse a la actividad de un gen materno egoísta que mataba a los no portadores en la generación siguiente. La letalidad está estrictamente ligada a la línea materna, observa Beeman. "Si el padre lo porta y la madre no, todo es normal", señala. "Nadie sabría que el gen está ahí".

Destruir a la descendencia puede parecer contraproducente desde el punto de vista de los escarabajos, pero conviene perfectamente al propósito del gen al eliminar la competencia: en este caso, a los individuos que no lo pueden transmitir más allá. Cuando Medea es portado por una hembra, el gen aumenta su frecuencia en la siguiente generación al eliminar las larvas que carecen de él. Los machos que portan Medea, mientras tanto, pueden aparearse indiscriminadamente e infectar a otras estirpes con la secuencia fatídica.

Con la propagación de Medea, mueren muchas larvas, y el gen puede cubrir la una población entera. "Una vez se fija en una población, se hace invisible, lo que puede ser la razón por la que nadie lo descubriera antes", dice Beeman.

Nadie sabe todavía de qué modo Medea ejerce su influencia asesina. Una posibilidad es que el gen tenga dos productos, uno de ellos un veneno, el otro su antídoto. Si el veneno persiste en los huevos de la madre, los descendientes libres de Medea que se desarrollen a partir de estos huevos pueden morir porque son incapaces de contrarrestarlo. (Se sabe





Escarabajo de la harina rojo, Tribolium castaneum, *sobre un grano de maíz (*izquierda*). Muchas hembras de esta especie portan un gen egoísta recientemente descubierto que se opone al entrecruzamiento al eliminar a los descendientes que no son portadores del mismo (*derecha*). Foto: Richard W. Beeman.*

que algunos elementos genéticos egoístas en bacterias primitivas actúan de una manera similar.) Beeman cree que, si se logra identificar y clonar el gen Medea, acabaremos por establecer su mecanismo asesino.

La existencia de Medea mueve a reflexionar sobre la función de los genes egoístas en el proceso evolutivo. Pueden surgir nuevas especies cuando se levantan barreras reproductoras, así la distancia o las mutaciones, que dividen a las poblaciones. Si factores como Medea aparecen de manera habitual en la naturaleza, contribuirán a dicho aislamiento porque impiden que los extraños penetren en una población protegida. Pero lo mismo Beeman que Werren recuerdan que no se ha demostrado todavía la función aisladora de Medea, ni de otros genes egoístas.

Hay razones para sospechar la amplia difusión de genes egoístas del tipo Medea en el reino vegetal y animal. Una vez supieron qué es lo que debían buscar, Beeman y sus colegas encontraron rápidamente factores parecidos a Medea en otras poblaciones de escarabajos de la harina y en otra especie de coleóptero completamente distinta. Experiencias de entrecruzamiento en otras especies podrían descubrir nuevos análogos de Medea.

A pesar de su egoísmo, Medea podría resultar a veces sorprendentemente ventajoso para su hospedador, después de todo. Werren afirma que, para muchos mamíferos, insectos, plantas y otros organismos, los principales competidores de cualquier individuo son realmente sus hermanos genéticos, que comparten el mismo ambiente y consumen los mismos recursos. Al eliminar a algunos hermanos para sus propios fines, Medea puede aumentar indirectamente la eficacia biológica de sus portadores, con lo que favorecería todavía más su propio éxito.

Neutrinos

Sí, pero ¿cuántos?

Cuando los físicos, hace ya un año largo, iniciaron el Experimento Galio en el túnel del Gran Sasso, bajo los Apeninos italianos, rezumaban euforia. El objetivo principal del proyecto GALLEX, un tanque lleno 50.000 litros de una disolución reforzada con galio, era observar unas partículas esquivas, quizá carentes de masa, los neutrinos. Registradas éstas, se resolvería el problema de los neutrinos solares.

Esa aporía de la física se resume en los términos siguientes: el modelo estándar conduce a una previsión precisa sobre los neutrinos creados, por fusión nuclear, en el interior del Sol, pero las observaciones realizadas a lo largo del último cuarto de siglo se han quedado muy lejos de la cuantía predicha. Tal disparidad entre lo esperado y lo contado ha motivado que muchos propusieran la revisión del modelo estándar, mientras otros se escudaban en que se trataba de datos privisionales que requerían confirmación.

Los primeros resultados obtenidos por el GALLEX no han traído la luz. Si el detector hubiera observado más neutrinos que los experimentos anteriores, hablaríamos ahora de la confirmación del modelo estándar; si las observaciones del detector se hubieran situado al mismo nivel, estaríamos reclamando la creación de un nuevo modelo para la física nuclear. Los resultados actuales se sitúan, sin embargo, entre una y otra condición.

A semejanza de los proyectos que le precedieron, los detectores del GALLEX han captado sólo una fracción infinitesimal del ingente número de neutrinos solares que cada segundo los atraviesan. De tarde en tarde choca un neutrino contra un núcleo de galio y se libera un isótopo radiactivo del germanio. Midiendo el contenido de germanio radiactivo, los expertos del GALLEX han estimado que por el detector pasan unos dos tercios de los neutrinos que las teorías clásicas y los modelos convencionales de la física solar y nuclear predicen.

Se trata de un porcentaje bastante más alto que el extraído de los experimentos anteriores. El inicio del seguimiento de los neutrinos solares se remonta a 1968, cuando se instaló un tanque lleno de percloroetileno en una mina de Dakota del Sur. (Los detectores de neutrinos se colocan en el subsuelo para protegerlos de los rayos cósmicos que podrían producir señales falsas.) Cuando un neutrino choca con un núcleo de cloro, se produce un isótopo radiactivo del argón. Después de medir durante 24 años los isótopos de argón, los físicos se han encontrado con menos de un tercio de los neutrinos previstos por la teoría.

En 1986 se diseñó un tipo de observación más directa, en un gran depósito de agua, preparado en una mina cercana a Kamioka en el Japón. La colisión de un neutrino con un electrón en el agua produce un destello de luz, denominado radiación de Cerenkov, que se detecta mediante tubos fotomultiplicadores que rodean el depósito. Hasta ahora este experimento, conocido como Kamiokande II, ha detectado un 40 por ciento de los neutrinos predichos por el modelo estándar.

Más corto se ha quedado el resultado obtenido por un detector ruso del norte del Cáucaso, que utiliza también una disolución de galio. SAGE, su nombre, empezó a operar hace cuatro años. A diferencia de los experimentos de Dakota del Sur y de Kamiokande II, que sólo detectan neutrinos muy energéticos, SAGE está capacitado para captar neutrinos de baja energía generados por la fusión de dos núcleos de hidrógeno, que se cree son la fuente de la inmensa mayoría de los neutrinos solares.

En su primer año de funcionamiento, los detectores del SAGE registraron tan sólo un 20 por ciento de los neutrinos esperados. Hubo quien aventuró incluso que los episodios captados eran espurios, sin ninguna relación con los neutrinos solares.

El desacuerdo entre los experimentos GALLEX y SAGE llamó especialmente la atención por cuanto comparten idéntico proyecto básico y son sensibles a los neutrinos del mismo nivel energético. Por otro lado, los técnicos del SAGE han anunciado que al doblar la cantidad de galio en su experimento han detectado un mayor número de neutrinos. Los últimos datos muestran un mayor acuerdo con los resultados del GALLEX.

Se reclama, en los medios interesados, cierta prudencia en el juicio, por cuanto los resultados de ambas experiencias deben considerarse provisionales, ya que todavía no se ha calibrado ninguno de los dos experimentos. (Para obtener una buena calibración hay que exponer los detectores a una fuente radiactiva cuya producción de neutrinos sea conocida.)

Se espera lograr datos más sólidos con el detector sensible instalado en una mina cercana a Sudbury en Ontario, cuya puesta en servicio está programada para 1995. El proyecto SNO (u Observatorio de neutrinos de Sudbury) es similar al de Kamiokande II, aunque usa agua pesada (formada cuando el oxígeno se enlaza con el deuterio, isótopo del hidrógeno que contiene un neutrón y un protón). El detector de SNO ha de ser sensible a un amplio espectro de interacciones de neutrinos y ha de ser capaz de detectar unos 3000 neutrinos anuales, más de 20 veces el número de neutrinos registrables en cualquier otra instalación.

De cerca

Fotos y texto: Satoshi Kuribayashi

La diana del arquero



Escribía Teofrasto, uno de los primeros biólogos de occidente, que la naturaleza despliega las fuerzas que necesita para cumplir sus fines con la máxima economía de medios y el máximo acierto en su cometido. Una suerte de teoría de la adaptación venticuatro siglos antes de Darwin. Y eso que no conoció la fauna tropical, ni las hazañas del arquero.

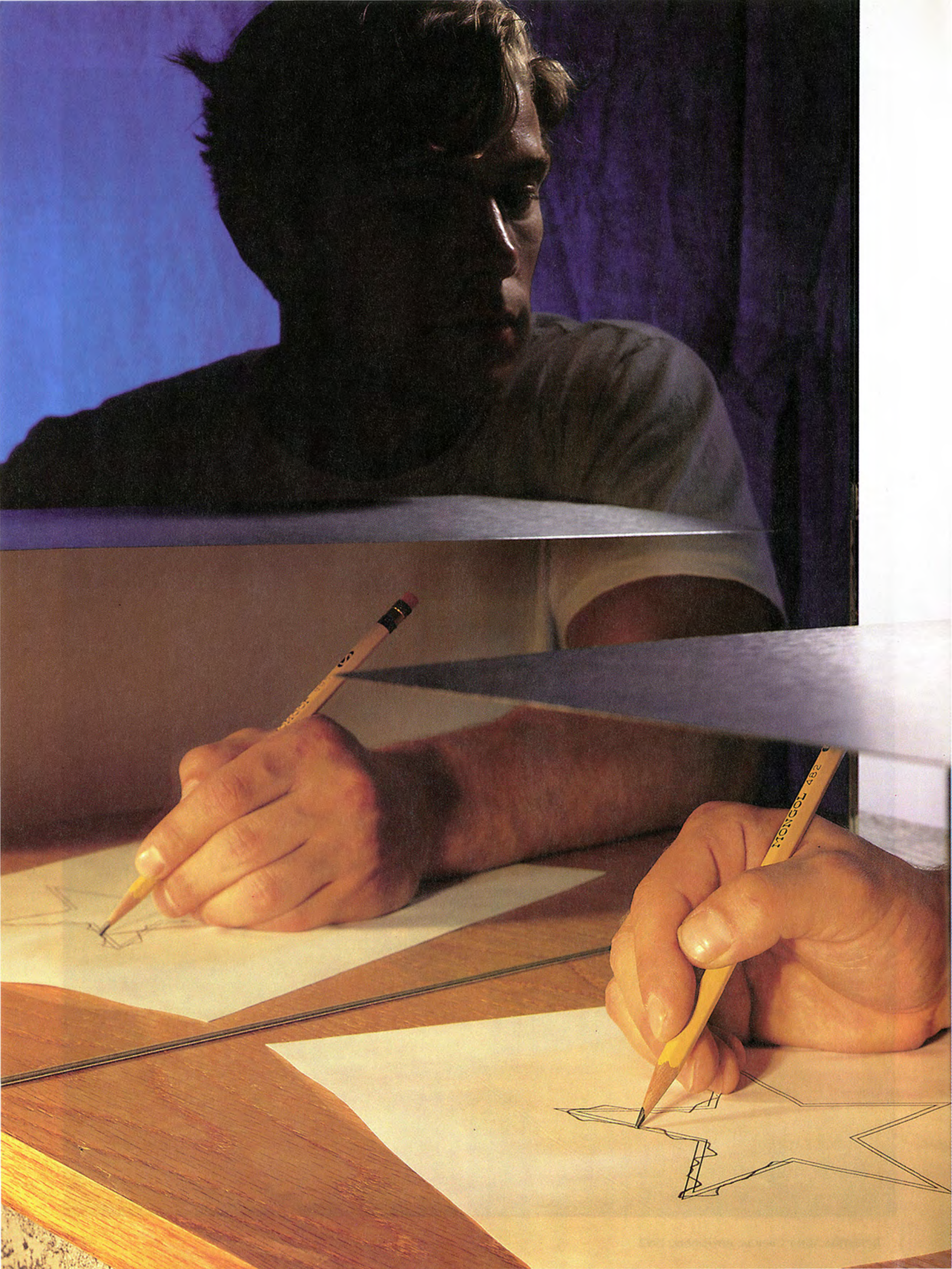
El pez arquero (*Toxotes jaculator*) vive, lo mismo que las cuatro especies restantes que componen la familia de los Toxótidos, en recodos del Indopacífico. Prefiere las desembocaduras de los ríos, allí donde se mezclan agua dulce y salada y abunda, por consiguiente, un rico muestrario del mundo de los insectos. No mide más de veinte centímetros su cuerpo aplanado, longiforme, de cabeza robusta y aletas dorsales y caudal en la parte posterior.

Busca la superficie. Desde la misma, dispara un potente chorro que alcanza, casi infaliblemente, la diana pretendida: un insecto por lo común desprevenido sobre la hoja o el tallo de una planta, distante incluso medio metro. Otras veces dispendia menos energía si lo engulle directamente en un rápido salto, o asegura el golpe disparando contra el soporte, la lámina foliar, y ya en el agua el bocado es certero.

Algunos ictiólogos me han precedido en el dibujo y la fotografía del instante preciso de la captura, tal es la belleza de la hazaña de esos perciformes bandeados. La que ofrezco al lector tiene la ventaja de haberse realizado con medios óptimos y seleccionado de entre tomas reiteradas.

Foto de la derecha
distancia focal: 105 mm
diafragma: F = 32
exposición: 1/30.000 de segundo
película: ISO = 100




MONGOL 482

Bases biológicas del aprendizaje y de la individualidad

El aprendizaje se ajusta a un simple conjunto de reglas que modifican la intensidad de las conexiones entre las neuronas del cerebro. Estos cambios desempeñan un papel destacado en la configuración de la individualidad

Eric R. Kandel y Robert D. Hawkins

Durante las últimas décadas se han ido fusionando gradualmente dos campos del saber que en su origen estuvieron separados: el de la neurología, la ciencia del cerebro, y el de la psicología cognitiva, la ciencia de la mente. El ritmo de la unificación se ha acelerado desde hace poco, a resultas de lo cual ha surgido un nuevo marco o escenario para la investigación de la percepción, el lenguaje, la memoria y la consciencia. Este nuevo planteamiento se basa en la posibilidad de estudiar los substratos biológicos de dichas funciones mentales. Un ejemplo de ello particularmente fascinante lo tenemos en el estudio del aprendizaje. Aspectos elementales de los mecanismos neuronales que intervienen en varios tipos de aprendizaje se pueden abordar hoy en su nivel celular e incluso molecular. El análisis del aprendizaje podría, pues, proporcionarnos las primeras claves de comprensión de los mecanismos moleculares que subyacen a un proceso mental y permitirnos empezar a construir así un puente entre la psicología cognitiva y la biología molecular.

Entendemos por aprendizaje el proceso en virtud del cual adquirimos nuevos conocimientos; llamamos memoria al proceso por el que retenemos esos conocimientos a lo largo del tiempo. La mayor parte de cuanto sabemos acerca del mundo y de sus civilizaciones lo hemos aprendido. Por tanto, el aprendizaje y la memoria son factores de capital importancia para nuestro sentido de la individualidad. El aprendizaje trasciende al individuo para que la cultura se vaya transmitiendo de generación en generación. El aprendizaje constituye uno de los principales vehículos de la adaptación del comportamiento y un poderoso impulso del progreso social. Inversamente, la falta de memoria lleva a la pérdida de contacto con el propio yo, con la vida histórica de uno mismo y con los demás seres humanos.

Hasta mediados del siglo XX, la mayoría de los estudiosos del comportamiento no creían que la memoria fuese una función mental distinta independiente del movimiento, la percepción, la atención y el lenguaje. Bastante después de haber sido localizadas estas funciones en diferentes regiones del cerebro, seguía dudándose de que a la memoria se le asignara nunca una región determinada. El primero en hacerlo así fue Wilder G. Penfield, neurocirujano del Instituto Neurológico de Montreal.

Eran los años cuarenta. Penfield recurrió a la estimulación eléctrica para cartografiar funciones motoras, sensoriales y del lenguaje en la corteza de pacientes sometidos a neurocirugía para tratar la epilepsia. Como en el cerebro mismo no hay receptores del dolor, la cirugía cerebral puede efectuarse con anestesia sólo local, de modo que los enfermos, plenamente conscientes, pueden describir lo que experimentan en respuesta a estímulos eléctricos aplicados a distintas áreas corticales. Penfield exploró la superficie cortical en más de 1000 pacientes. Y en algunos casos se encontró con que el estímulo eléctrico producía una respuesta experiencial, de retrovisión, en la que los sujetos describían un recuerdo coherente de otra experiencia anterior. Estas respuestas con aspecto mnémico procedían invariablemente de los lóbulos temporales.

Pruebas adicionales del papel que desempeña en la memoria el lóbulo temporal se obtuvieron en los años cincuenta estudiando a pacientes epilépticos cuyo tratamiento incluía la ablación bilateral del hipocampo y de las zonas vecinas del lóbulo temporal. En el primero y mejor estudiado de los casos, Brenda Milner, del Instituto Neurológico de Montreal, describía a un obrero de una cadena de montaje, H. M., de 27 años de edad, que había padecido durante más de 10 años incurables y agotadores ataques en el lóbulo temporal. El cirujano William B. Scoville eliminó la porción medial de los lóbulos temporales de H. M. Los ataques se cortaron en buena parte, pero inmediatamente después de la operación H. M. experimentó una lamentable merma de memoria: había perdido la capacidad de formar nuevos recuerdos a largo plazo.

Aunque la formación de recuerdos nuevos le era difícil, el paciente seguía reteniendo el caudal de memoria

1. DIBUJO A TRAVES DEL ESPEJO. Este experimento, realizado en 1960, con pacientes que sufrían lesiones del lóbulo temporal, aportó la primera indicación de que había dos tipos distintos de sistemas de aprendizaje. Uno, no afectado por las lesiones, se ocupa de las tareas que tienen un cariz automático, tal como la destreza de movimientos, y es el aquí ilustrado. El sujeto, que puede ver su mano solamente en el espejo, procura reseguir con el trazo del lápiz la forma de una estrella. El aprendizaje, en el otro tipo de sistema, depende de la consciencia y los procesos cognitivos; es abolido por las lesiones.

ERIC R. KANDEL y ROBERT D. HAWKINS han colaborado en trabajos de neurobiología del aprendizaje. Kandel comparte la docencia en la Universidad de Columbia con la investigación en el Instituto Médico Howard Hughes. Hawkins, que se doctoró en psicología experimental por la Universidad de California en San Diego, da clases en el centro de Neurobiología de Columbia.

a largo plazo que había adquirido con anterioridad. Recordaba su nombre, conservaba a la perfección el uso del lenguaje con todo su vocabulario normal; su CI seguía en el rango de lo normal-brillante. Recordaba bien todo lo que precediera a la operación, verbigracia, el trabajo en que se ocupaba, y recordaba vívidamente los sucesos de su infancia. Más aún, permanecía intacta la memoria a corto plazo. Lo que a H. M. le faltaba, y esto en profundidad, era la capacidad para trasladar de la memoria a corto plazo a la memoria a largo plazo cuanto aprendía de nuevo. Por ejemplo, podía conversar normalmente con los médicos del hospital, pero no los recordaba aunque los estaba viendo a diario.

Se pensó en un principio que la merma subsiguiente a lesiones bilaterales del lóbulo temporal afectaría por igual a todas las formas de nuevo aprendizaje. Milner descubrió pronto que no ocurría tal. Aunque los pacientes que sufrían dichas lesiones presentaban profundos déficits, podían acometer tareas de ciertos tipos de aprendizaje con la destreza de los sujetos normales y retener, por largo tiempo, el recuerdo de esas tareas. Milner demostró que, en H. M., se daba esta capacidad de memoria residual, tras descubrir que podía aprender normalmente nuevas habilidades motoras. Después de ella, Elisabeth K. Warrington, del Hospital Nacional para Enfermedades Nerviosas de Londres, y Lawrence Weiskrantz, de la Universidad de Oxford, comprobaron que pacientes como H. M. adquirían, y memorizaban, tipos especiales de aprendizaje que implicaban cambiar la intensidad de las respuestas reflejas, tales como la habituación, la sensibilización y el condicionamiento clásico.

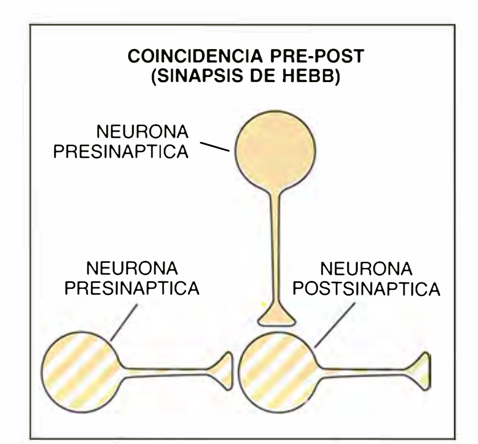
Quedó patente de inmediato para los expertos que la diferencia entre tipos de aprendizaje que resultaba de los estudios de pacientes con lesiones lobulotemporales representaba una distinción psicológica fundamental: la que afecta al modo en que todos nosotros adquirimos los conocimientos. Aunque ignoremos todavía cuántos sistemas de memoria existen, se está de acuerdo en que las lesiones de los lóbulos temporales deterioran gravemente las formas del aprendizaje y de la memoria que requieren un registro consciente. Siguiendo la sugerencia de Neal J. Cohen, de la Universidad de Illinois, Larry R. Squire, de la Universidad de California en San Diego, y Daniel L. Schacter, de la Universidad de Toronto, a estos tipos de aprendizaje se les llama declarativos o explícitos. Las formas de aprendizaje en que no interviene la consciencia permanecen sorprendentemente intactas en pacientes con lesiones lobulotemporales; se las califica de no declarativas o de implícitas.

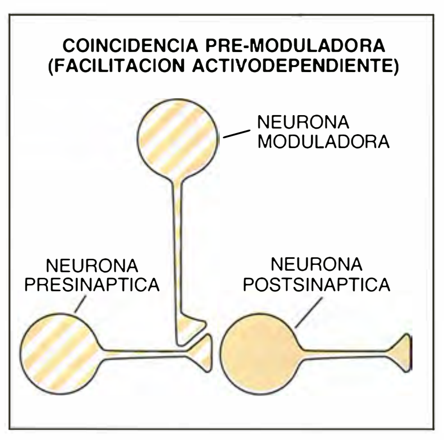
El aprendizaje explícito es rápido y puede ocurrir tras el primer esfuerzo. Implica a menudo la asociación de estímulos simultáneos y permite almacenar información acerca de un suceso que se da en un tiempo y lugar determinados; de ahí que proporcione una sensación de familiaridad con sucesos previos. Por contra, el aprendizaje implícito, lento, acumula destreza a través de reiterados ensayos. Suele requerir la asociación de estímulos secuenciales y almacena información concerniente a las relaciones predictivas entre sucesos. El aprendizaje implícito se manifiesta principalmente por la mejora en el desempeño de ciertas tareas, sin que el sujeto sea capaz de describir con exactitud qué es lo que ha aprendido, y pone en juego sistemas mnémicos que no influyen en los contenidos del conocimiento general del individuo. Cuando a un sujeto como H. M. se le pregunta por qué tras cinco días de práctica realiza él una determinada tarea mejor que el primer día, quizá nos responda: "¿De qué está Vd. hablando? Yo nunca he hecho eso antes."

Mientras que la memoria explícita requiere las estructuras del lóbulo temporal de los vertebrados, créese que la implícita se expresa mediante la activación de sistemas sensoriales y motores comprometidos en la propia tarea de aprendizaje; sus recuerdos se adquieren y se retienen gracias a la plasticidad inherente a esos sistemas neuronales. En razón de ello, la memoria implícita puede ser estudiada en varios sistemas reflejos, de vertebrados e invertebrados. La verdad es que hasta los invertebrados más elementales dan muestras de un excelente aprendizaje reflexivo.

La existencia de dos formas distintas de aprendizaje ha obligado a los neurólogos reduccionistas a preguntarse si cada tipo poseerá representación celular. Ambos sistemas neurales, los que intervienen en la memoria explícita y los que participan en la implícita, almacenan información sobre la asociación de estímulos. Pero, ¿es el mismo conjunto de reglas del aprendizaje celular el que rige los dos sistemas mnémicos cuando ambos almacenan las asociaciones, o cada sistema es regido por un conjunto de reglas diferente?

Un supuesto que daban por sentado los primeros estudios de la base neural de los sistemas mnémicos era el de que el almacenamiento de la memoria asociativa, tanto implícita como explícita, requería un circuito neural muy complejo. Entre quienes comenzaron a poner en tela de juicio ese enfoque se hallaba Donald O. Hebb, profesor de Milner. Hebb sugirió audazmente que el aprendizaje asociativo podría ser producido por un mecanismo celular sencillo. Propuso que las asociaciones podrían formarse por una actividad neural coinci-

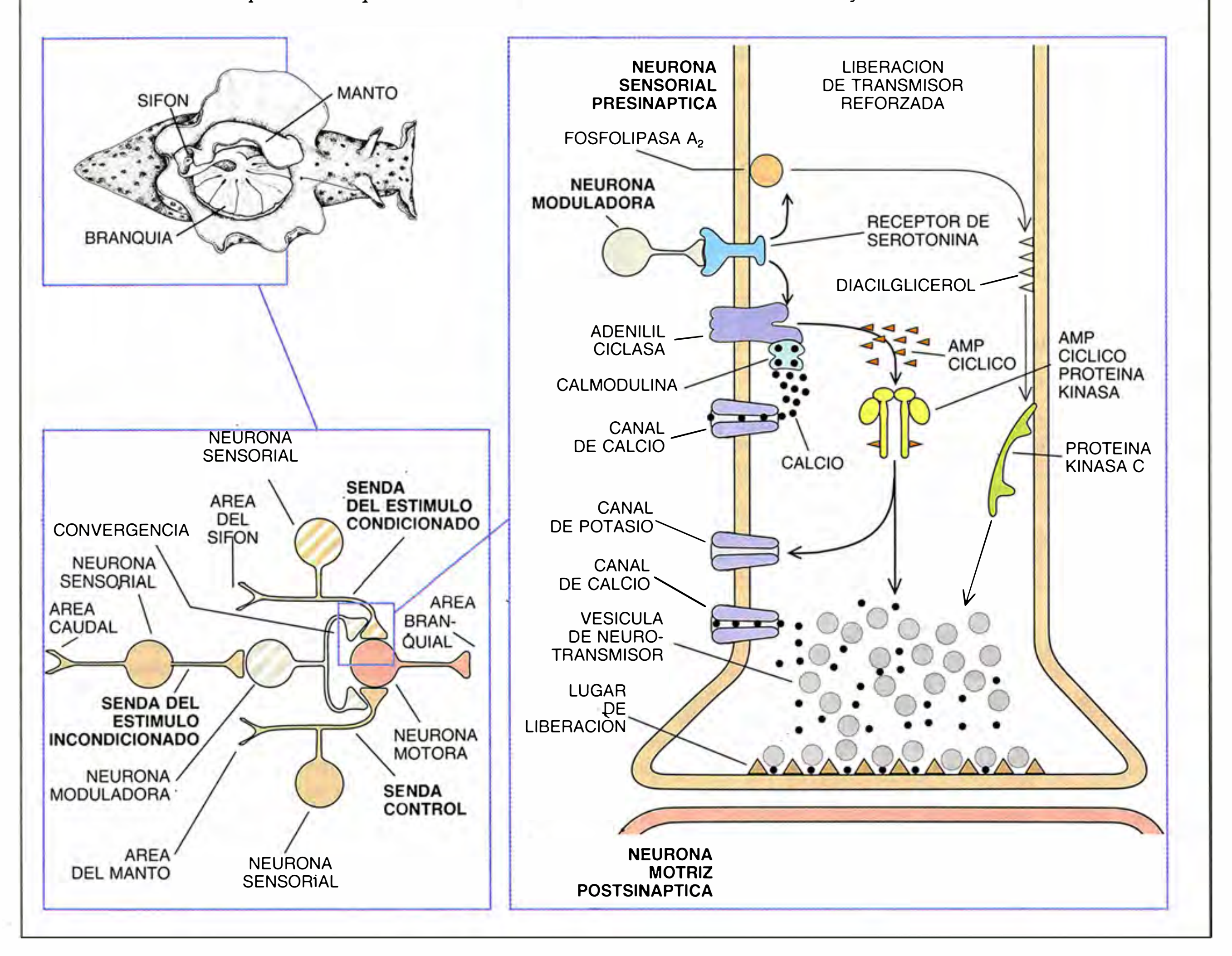




2. DOS HIPOTESIS SOBRE EL MECANISMO CELULAR de los cambios asociativos de las fuerzas sinápticas durante el aprendizaje. El mecanismo de coincidencia pre- y post-, propuesto por Donald O. Hebb en 1949, da por supuesto que, para que se refuercen las conexiones entre las neuronas pre- y postsináptica, es imprescindible que coincida su actividad. La hipótesis de que el mecanismo es una coincidencia pre-moduladora, propuesta en 1963 a partir de la investigación sobre *Aplysia*, sostiene que la conexión puede reforzarse sin que intervenga la neurona postsináptica cuando otra tercera neurona, la moduladora, se muestra activa al mismo tiempo que la neurona presináptica. En los esquemas las bandas denotan las neuronas cuya actividad ha de coincidir para que se produzca el cambio asociativo.

Condicionamiento clásico en *Aplysia*

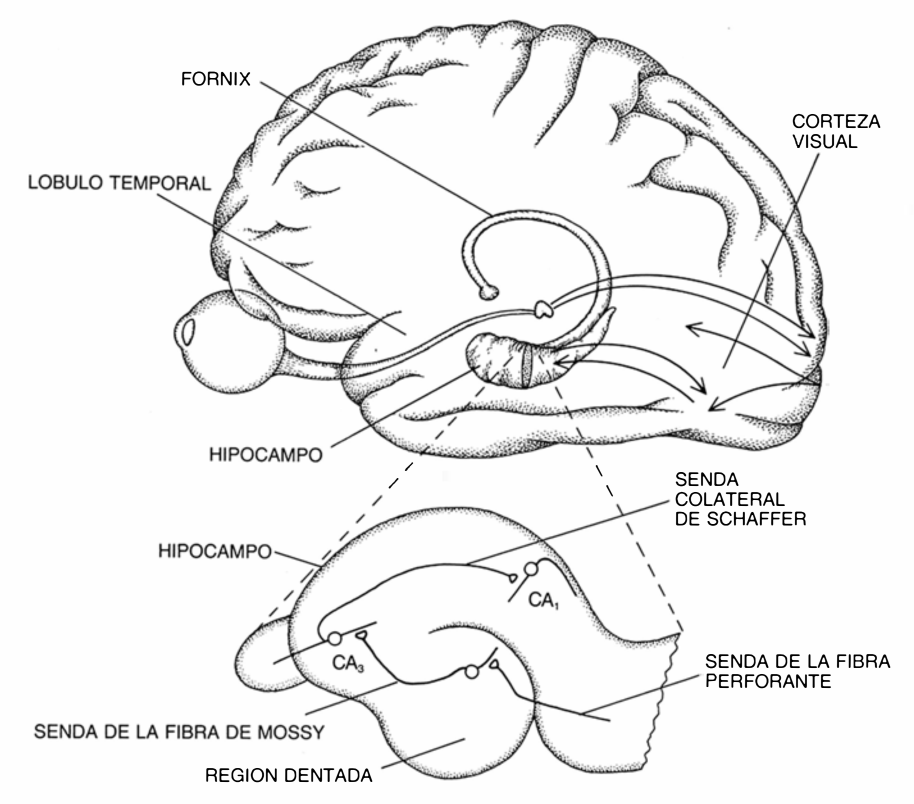
Se recurre al caracol marino *Aplysia* (*arriba a la izquierda*) para estudiar la base biológica del aprendizaje por lo simple de su sistema nervioso, que consta de sólo 20.000 neuronas. En el diagrama (*abajo a la izquierda*) se ha esquematizado una de las sendas neurales implicadas en el condicionamiento clásico del reflejo de retracción de la branquia en *Aplysia*. El aumento de la liberación de neurotransmisor, aumento debido a la facilitación activodependiente, contribuye al condicionamiento. En la ampliación esquemática de la derecha se muestran los procesos moleculares que se dan en la facilitación activodependiente. La serotonina segregada de la neurona moduladora a instancias del estímulo incondicionado activa la adenilil ciclasa en la neurona sensorial. Cuando ésta se halla en actividad, se elevan los niveles de calcio en el interior de la célula. El calcio se une a la calmodulina, que a su vez se une a la adenilil ciclasa, reforzando su capacidad de sintetizar AMP cíclico. Este activa la proteína kinasa, lo que hace que libere transmisor en cuantía bastante mayor de lo habitual.



dente: "Cuando un axón de la célula A... excita la célula B y repetida o persistentemente participa en su activación, se produce algún proceso de desarrollo o cambio metabólico en una o en ambas células, de suerte que la eficacia de A, en cuanto célula excitadora de B, se intensifica." Según la regla hebbiana del aprendizaje, el que coincida la actividad de las neuronas presinápticas con la de las postsinápticas reviste importancia decisiva para el refuerzo de la conexión entre ellas (el así llamado mecanismo pre-postasociativo).

Ladislav Tauc y uno de los autores (Kandel) avanzamos una segunda regla del aprendizaje asociativo, en 1963, cuando trabajábamos en el Instituto Marey de París estudiando el sistema nervioso del caracol marino *Aplysia*. Resultó que la conexión sináptica entre dos neuronas podía reforzarse sin actividad de la célula postsináptica al intervenir una tercera neurona sobre la célula presináptica. La neurona moduladora, la tercera neurona en cuestión, provoca que de los terminales de la neurona presináptica se libere mayor cantidad de transmisores. Sugerimos entonces que este mecanismo podría adquirir propiedades asociativas si los impulsos eléctricos, los potenciales de acción, de la célula presináptica coincidiesen con los potenciales de acción de la neurona moduladora (un mecanismo asociativo pre-modulador).

Posteriormente, en unión de Thomas J. Carew y Thomas W. Abrams, de la Universidad de Columbia, y Edgar T. Walters y John H. Byrne, del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas, hallamos la confirmación experimental. Observamos el mecanismo asociativo premodular en *Aplysia*, donde contribuye al condicionamiento clásico, una



3. EL HIPOCAMPO almacena memoria a largo plazo durante semanas y la va trasladando gradualmente hacia regiones específicas de la corteza cerebral. El diagrama ilustra un ejemplo de este proceso. El impulso nervioso avanza hasta la corteza visual y luego hasta el hipocampo, donde se retiene su informe durante varias semanas antes de ser transferido de nuevo a la corteza para la memoria a largo plazo. El hipocampo (*ampliación*) posee tres sendas sinápticas principales, capaz cada una de potenciación a largo plazo (PLP), que interviene en el proceso de almacenaje. La PLP tiene propiedades diferentes en las regiones CA_1 y CA_3 del hipocampo.

forma implícita de aprendizaje. En 1986, Holger J. A. Wigström y Bengt E. W. Gustafsson, de la Universidad de Göteborg, averiguaron que el mecanismo pre-postasociativo se encuentra en el hipocampo, donde se utiliza en tipos de cambio sináptico que son importantes para el aprendizaje espacial, una forma explícita de aprendizaje.

El descubrimiento de las dos reglas de aprendizaje celular, cada una con sus propiedades asociativas, sugería que los mecanismos asociativos para el aprendizaje implícito y para el explícito no tienen por qué necesitar complejas redes neurales. Antes bien, la capacidad para detectar asociaciones podría limitarse a reflejar la capacidad intrínseca de ciertas interacciones celulares. Además, estos descubrimientos plantearon una cuestión sugestiva: ¿están relacionados entre sí estos mecanismos de apariencia dispar? Antes de considerar su posible interrelación, vamos a exponer primero los dos mecanismos de aprendizaje, empezando por el premodular que contribuye, en *Aplysia*, al condicionamiento clásico.

Ese condicionamiento fue descrito hacia el cambio de siglos por el fisiólogo ruso Ivan Pavlov, quien inmediatamente cayó en la cuenta de que el condicionamiento representa el ejemplo más sencillo del aprender a asociar dos sucesos. En el condicionamiento clásico, un estímulo ineficaz al que se llama "estímulo condicionado" (o, más correctamente, el estímulo que se va a condicionar) se empareja repetidamente con otro estímulo muy eficaz, al que se denomina "estímulo incondicionado". Al principio el estímulo condicionado produce sólo una débil respuesta, si alguna; el estímulo incondicionado provoca una respuesta vigorosa sin necesidad de ningún condicionamiento previo.

Fruto del condicionamiento (o aprendizaje), el estímulo condicionado se va haciendo capaz de provocar o una respuesta de más calibre o una respuesta completamente nueva. Por ejemplo, el sonido de una campanilla (el estímulo condicionado) se torna capaz de provocar una respuesta comportamental tal como la de alzar una pierna sólo después de que a ese sonido se le ha simultaneado con un golpe en la pierna (el estímulo incondicionado) que invariablemente produce como respuesta una elevación de la misma. Para que se produzca el condicionamiento, el estímulo condicionado ha de estar, por lo general, en correlación con el estímulo incondicionado y precederle durante cierto período crítico. Se supone así que el animal se percata de relaciones predictivas entre los dos estímulos.

Aplysia tiene un sistema nervioso que consta de unas 20.000 células nerviosas centrales; número que permite examinar, en su nivel celular, algunos aspectos del condicionamiento clásico. *Aplysia* posee varios reflejos simples, de los que el de la retracción branquial ha sido particularmente bien estudiado. El animal acostumbra contraer la branquia, su órgano respiratorio, cuando se aplica un estímulo a otra parte de su cuerpo tal como el manto o el sifón, una extensión carnosa. Ambos, manto y sifón, son inervados por sus propias poblaciones de neuronas sensoriales. Cada población establece contacto directo con las neuronas motoras de la branquia y con diversas clases de interneuronas excitadoras e inhibidoras que forman sinapsis con las neuronas motoras. Con nuestros compañeros Carew y Walters hallamos que hasta este simple reflejo puede ser condicionado.

Un débil estímulo táctil de una vía nerviosa, por ejemplo, del sifón, puede emparejarse con un estímulo incondicionado (una fuerte sacudida) en la cola. La otra vía, el manto, puede entonces servir de vía control. Esta última se estimula el mismo número de veces, pero el estímulo no se empareja (no se asocia) con la sacudida de la cola. Al cabo de cinco ensayos de emparejamiento, la respuesta al estímulo del sifón (la vía emparejada) es mayor que la del manto (la vía sin emparejar). Si se invierte el procedimiento y se empareja el manto en vez del sifón, la respuesta al manto será mayor que la emitida en el caso del sifón. Este condicionamiento diferencial se parece mucho en varios aspectos al que se ha visto en los vertebrados.

Para averiguar cómo opera este condicionamiento, nos centramos en uno de sus componentes: las conexiones entre las neuronas sensoriales y sus células efectoras (diana), las interneuronas y las neuronas motoras. La estimulación de las neuronas sensoriales, desde el sifón o el manto, genera potenciales sinápticos excitadores en las interneuronas y en las células motoras. Estos potenciales sinápticos determinan que se descarguen las células motoras, lo que lleva a una brusca retracción refleja de la branquia. El incondicionado es-

tímulo de refuerzo a la cola activa muchos grupos de células, algunos de los cuales provocan también el movimiento de la branquia. Entre ellos hay al menos tres grupos de neuronas moduladoras, en uno de los cuales el transmisor químico es la serotonina. (Los neurotransmisores que, como la serotonina, portan mensajes entre las células reciben el nombre de "primeros mensajeros"; otras sustancias químicas conocidas como "segundos mensajeros" retransmiten la información en el interior de una célula.)

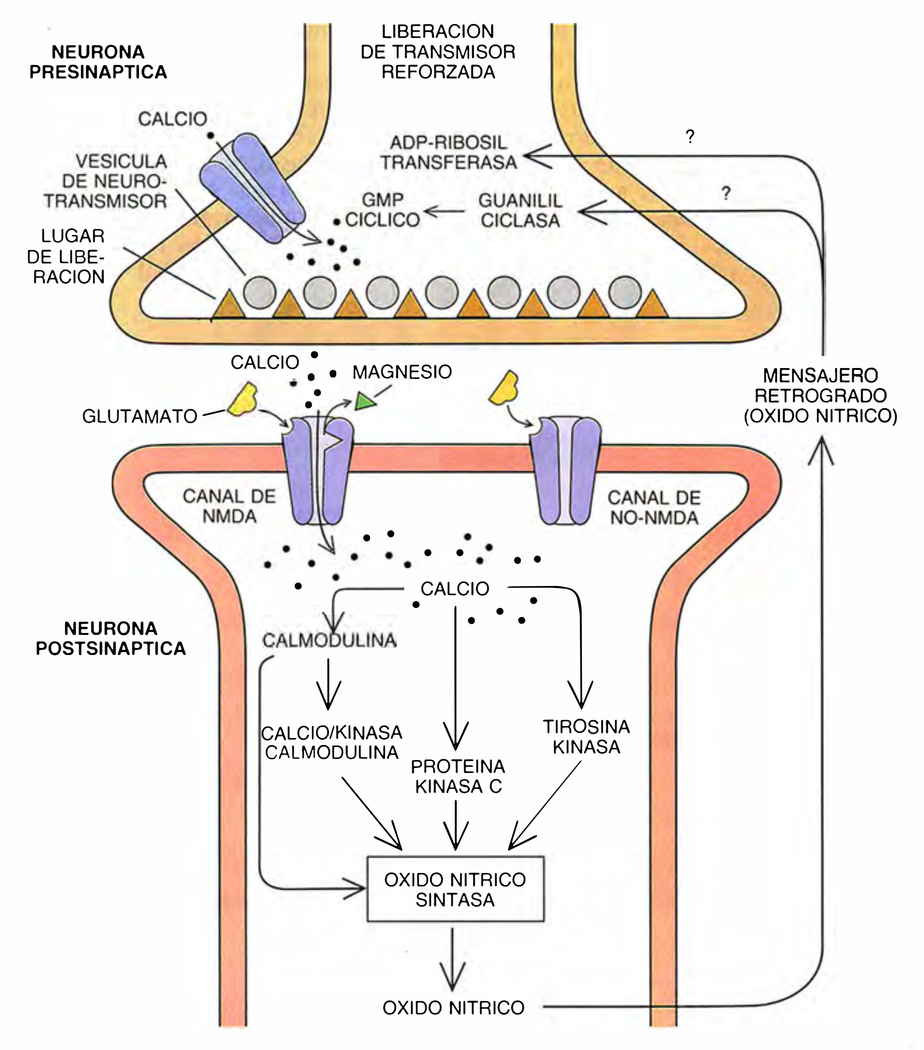
Esas neuronas moduladoras actúan sobre las neuronas sensoriales tanto desde el sifón como desde el manto, donde promueven la liberación, por parte de los terminales de las neuronas sensoriales, de transmisores (facilitación presináptica). Ese fenómeno contribuye a que se dé una forma no asociativa de aprendizaje denominada sensibilización, en la que el animal aprende a reforzar diversas respuestas reflejas de defensa cuando ha recibido un estímulo nocivo. A este tipo de aprendizaje se le califica de no asociativo porque no depende de ningún emparejamiento entre estímulos.

El hallazgo de que las neuronas moduladoras actúan sobre ambos conjuntos de neuronas sensoriales —sobre las que parten del sifón y sobre las que parten del manto— planteó una cuestión interesante: ¿cómo se efectúa el específico reforzamiento asociativo del condicionamiento clásico? Aquí resultó ser importante la temporización. Para que se dé el condicionamiento clásico, el estímulo condicionado ha de preceder generalmente al incondicionado un decisivo y a menudo brevísimo intervalo temporal. Para condicionar la retracción de la branquia al sacudimiento de la cola, el intervalo viene a ser de 0,5 segundos. Si se alarga, abrevia o invierte la demora, el condicionamiento o se reduce drásticamente o no se da en absoluto.

En el reflejo de retracción branquial, lo específico del intervalo de tiempo resulta, en parte, de una convergencia de los estímulos condicionado e incondicionado en el interior de cada neurona sensorial. El estímulo incondicionado se representa en las neuronas sensoriales por la acción de las neuronas moduladoras, en particular por la de las células en las que el transmisor es la serotonina. El estímulo condicionado se representa por la actividad que se despliega dentro de las propias neuronas sensoriales. Nosotros descubrimos que las neuronas moduladoras activadas por el estímulo incondicionado a la cola producen mayor facilitación presináptica si la neuronas sensoriales habían ya disparado inmediatamente antes sus potenciales de acción en respuesta al estímulo condicionado. Los potenciales de acción de las neuronas sensoriales que puedan darse justo después del golpe en la cola no tienen ningún efecto.

A esta nueva propiedad de la facilitación presináptica la llamamos "dependencia de la actividad". La facilitación activodependiente requiere la misma temporización en el nivel celular que la que requiere el condicionamiento en el plano de la conducta, y puede ser lo que explique tal condicionamiento. Estos resultados sugieren que un mecanismo del condicionamiento clásico del reflejo de retracción reside en la elaboración de la facilitación presináptica, procedimiento que sirve para la sensibilización del reflejo. Esos experimentos indujeron a sospechar que podría haber ahí un alfabeto celular para el aprendizaje, y, por ende, que los mecanismos de los tipos de aprendizaje más complicados podrían constituir elaboraciones o combinaciones de otros tipos de mecanismos más elementales.

La pieza siguiente en el rompecabezas de cómo se producía el condicionamiento clásico consistía en averiguar por qué el dispararse los potenciales de acción de las neuronas sensoriales justo antes del estímulo incondicionado de la cola promovía la facilitación presináptica. Habíamos descubierto previamente



4. EN LA POTENCIACION A LARGO PLAZO la membrana postsináptica se despolariza con las acciones de los canales de receptor de no-NMDA. La despolarización libera del bloqueo del magnesio al canal del NMDA, dejando afluir por éste al calcio. El calcio pone en funcionamiento kinasas calciodependientes que promueven la inducción de la PLP. Se acepta que la célula postsináptica segrega un mensajero retrógrado capaz de atravesar la membrana de la célula presináptica. Este mensajero, que acaso sea el óxido nítrico, supónese que opera en el terminal presináptico para liberar mayor cuantía de transmisor (glutamato), quizás activando la guanilil ciclasa o la ADP-ribosil transferasa.

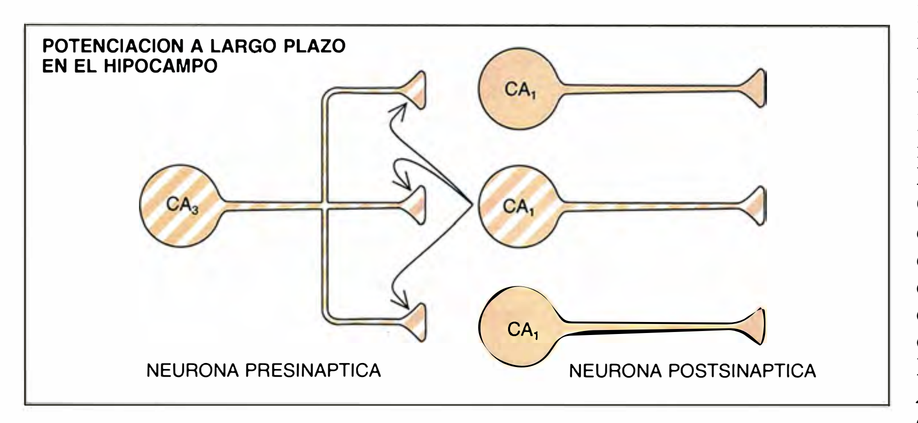
que, cuando las neuronas moduladoras, en respuesta al golpe en la cola, segregan serotonina, ésta inicia una serie de cambios bioquímicos en las neuronas sensoriales. La serotonina se enlaza con un receptor que activa la adenilil ciclasa. Esta enzima, a su vez, convierte ATP, una de las moléculas que proporcionan la energía necesaria para impulsar las diversas actividades de la célula, en AMP cíclico. A continuación, el AMP cíclico ejerce de segundo mensajero (el primero es la serotonina) en el interior de la célula para activar otra enzima, una kinasa. Las kinasas son proteínas que fosforilan (añaden un grupo fosfato) a otras proteínas, aumentando así la actividad de algunas y mermando la de otras.

La activación de la proteína kinasa en las neuronas sensoriales acarrea consecuencias importantes a corto plazo. La kinasa fosforila las proteínas de los canales de potasio. La fosforilación de estos canales (o de las proteínas que actúan en ellos) reduce un componente de la corriente de potasio que normalmente repolariza el potencial de acción y deja así que los canales de calcio sean activados durante períodos más largos y entre más calcio en la terminal presináptica. El calcio cumple varias misiones dentro de la célula, una de las cuales es la liberación, del terminal, de vesículas de transmisores. Si gracias a la dilatación de la duración de los potenciales de acción entra más calcio en el terminal, se liberará más transmisor. En segundo lugar, uno de los efectos de la actividad de la proteína kinasa es que la serotonina moviliza las vesículas de transmisor haciendo que pasen de un reservorio a los sitios de liberación en la membrana; esto facilita la liberación del transmisor independiente de un aumento del flujo de calcio que vaya entrando. En esta acción, el AMP cíclico opera en paralelo con otro segundo mensajero, la proteína kinasa C, activada también por la serotonina.

¿Y por qué el que los potenciales de acción de las neuronas sensoriales se disparen inmediatamente antes del estímulo incondicionado ha de intensificar la acción de la serotonina? Los potenciales de acción producen cambios en las neuronas sensoriales. Dejan que entren sodio y calcio y salga el potasio, y alteran el potencial de membrana. Abrams y Kandel averiguaron que la función decisiva del potencial de acción respecto a la dependencia de actividad consistía en el curso del calcio hacia el interior de las neuronas sensoriales. Una vez dentro, el calcio se enlaza con la calmodulina, proteína que redobla la activación de la enzima adenilil ciclasa por la serotonina. La molécula de calcio/calmodulina se enlaza con la adenilil ciclasa y entonces la enzima genera más AMP cíclico. Esta facultad convierte a la adenilil ciclasa en punto importante de convergencia para los estímulos condicionado e incondicionado.

Por consiguiente, el estímulo condicionado y el incondicionado se representan en el seno de la célula mediante la convergencia de dos señales diferentes (calcio y serotonina) sobre la misma enzima. El intervalo de medio segundo entre los dos estímulos, esencial para el aprendizaje en el reflejo de retracción de la branquia, podría corresponder al tiempo durante el cual crece la concentración de calcio en el terminal presináptico y se une la calmodulina, de suerte que fuerza a la adenilil ciclasa a producir más AMP cíclico en respuesta a la serotonina.

La intensificación activodependiente de la vía del AMP cíclico no ocurre exclusivamente en los reflejos de retracción branquial o caudal de *Aplysia*. Los estudios genéticos sobre *Drosophila*, la mosca de la fruta, han demostrado que, en su condicionamiento, interviene un mecanismo molecular semejante. *Drosophila* puede ser condicionada, y se han descubierto mutantes en un solo gen que son deficientes con respecto al aprendizaje. Uno de esos mutantes, denominado *rutabaga*, ha sido estudiado por William G. Quinn, del Instituto de Tecnología de Massachusetts, Margaret Livingstone, de la Universidad de Harvard, y Yadin Dudai, del Instituto Weizmann de Israel. Se acaba de demostrar que el gen que codifica la proteína defectuosa en este mutante era una adenilil ciclasa dependiente de calcio/calmodulina. Por otro lado, el grupo de Ronald L. Davis, del Laboratorio de Cold Spring Harbor, han hallado que esta forma de adenilil ciclasa está enriquecida en los cuerpos fungoideos, parte del cerebro de la mosca decisiva para varios tipos de aprendizaje asociativo. De modo que tanto los estudios de biología celular en *Aplysia* como los estudios genéticos en *Drosophila* denuncian que, en ciertos tipos elementales de aprendizaje implícito y de almacenaje mnémico, desempeña un papel sustantivo el sistema de segundo mensajero del AMP cíclico.



5. SE CREE QUE LOS PROCESOS ASOCIATIVOS que contribuyen al aprendizaje en *Aplysia* y en el hipocampo de los mamíferos poseen mecanismos similares. Tal vez pongan ambos en juego una sustancia moduladora que promueva la intensificación activodependiente de la liberación de transmisor por la neurona psináptica. Las bandas simbolizan las neuronas en las que ha de darse actividad coincidente para que se produzca el cambio asociativo.

Y ¿qué pasa con las formas implícitas del aprendizaje? ¿Tienen también, estos tipos más complejos de aprendizaje asociativo, representantes celulares de la asociatividad? En tal caso, habrán de distinguirse de los mecanismos del aprendizaje implícito, pues, contra lo que sucede en el condicionamiento clásico, el aprendizaje explícito tiene con frecuencia más éxito cuando los dos hechos que se asocian se producen simultáneamente. Por ejemplo, nos es más fácil identificar el rostro de un conocido cuando lo vemos en determinado contexto. Los estímulos del rostro y los del escenario actúan a la par, ayudándonos a reconocer a esa persona.

Ya dijimos que, en los humanos, el aprendizaje explícito requiere que funcione el lóbulo temporal. Pero en un principio no quedaba claro qué extensión debía tener la lesión bilateral de este lóbulo para que impidiera el almacenamiento mnémico. Los estudios posteriores en humanos y en animales, llevados a cabo por Mortimer Mishkin, del Instituto Nacional de la Salud, y por Squire, David G. Amaral y Stuart Zola-Morgan, de la Universidad de California en San Diego, contribuyeron a disipar las dudas. Sugieren, en efecto, que una de las estructuras del lóbulo temporal particularmente decisiva para el almacenaje mnémico era el hipocampo. Sin embargo, las lesiones del hipocampo sólo bloqueaban el almacenamiento de nuevos recuerdos: pacientes como H. M. siguen gozando de una memoria bastante buena de los sucesos anteriores. El hipocampo se manifestaba, para la memoria a largo plazo, como mero depositario temporal. El hipocampo procesa la información recientemente adquirida para un período de semanas o meses y, después, la transfiere a áreas importantes de la corteza cerebral para un almacenamiento más prolongado. Según lo entiende Patricia S. Goldman-Rakic, la memoria almacenada en esas áreas corticales se expresa luego a través del funcionamiento mnémico de la corteza prefrontal.

En 1973, Timothy Bliss y Terje Lømo demostraron que las neuronas del hipocampo poseían una notable capacidad plástica, del tipo de las habilidades que se requerían para el aprendizaje. Observaron que una breve serie de alta frecuencia de potenciales de acción en una de las vías neurales del interior del hipocampo intensificaba la fuerza sináptica en dicha vía. Puede probarse que ese refuerzo dura horas en un animal anestesiado y días y aun semanas en un animal despierto y que se mueva libremente.

Bliss y Lømo denominaron, al refuerzo, "potenciación a largo plazo" (PLP). Ulteriores estudios demostraron que la PLP evidenciaba diferentes propiedades en los distintos tipos de sinapsis del interior del hipocampo. Aquí atenderemos a un tipo asociativo de potenciación que presenta dos características relacionadas entre sí. Primera, la asociatividad es de la forma hebbiana pre-post; para que ocurra la facilitación, han de hallarse simultáneamente activadas las neuronas pre- y postsinápticas que intervienen. Segunda, y por ende, la potenciación a largo plazo manifiesta especificidad: su acción se restringe a la senda estimulada.

¿Por qué requiere la potenciación a largo plazo que se exciten simultáneamente las células presinápticas y las postsinápticas? Las principales sendas neurales del hipocampo utilizan de transmisor el aminoácido glutamato. Este produce PLP al unirse a los receptores de glutamato que encuentra en sus células diana. Pero he aquí que hay dos clases principales de receptores de glutamato: los receptores de NMDA (siglas del N-metil D-aspartato, que se unen a estos receptores) y los receptores de "no-NMDA". Los receptores de no-NMDA dominan la mayor parte de la transmisión sináptica, porque el canal de iones asociado al receptor de NMDA suele estar bloqueado por el magnesio. Se levanta el bloqueo cuando la célula postsináptica está despolarizada. Más aún, para que la activación del canal receptor de NMDA sea óptima se requiere que las dos señales —glutamato engarzado en el receptor y despolarización de la célula postsináptica— se presenten a la vez. Así que el receptor de NMDA tiene propiedades asociativas o detectadoras de la coincidencia, a imitación de la adenilil ciclasa. Pero sus características temporales, un requisito para la activación simultánea, lo hacen más adecuado para las formas del aprendizaje explícito que para las del implícito.

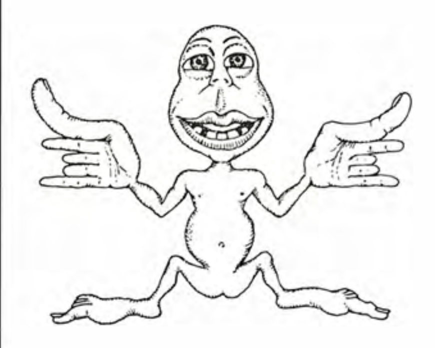
La afluencia del calcio hacia el interior de la célula postsináptica a través del canal receptor de NMDA, libre, es decisiva para la potenciación a largo plazo, como lo demostraron Gary Linch, de la Universidad de California en Irvine, y Roger A. Nicoll y Robert S. Zucker y sus colegas, de la Universidad de California en San Francisco. El calcio inicia la PLP activando, al menos, tres tipos diferentes de proteínas kinasas.

La *inducción* de la PLP parece depender de la despolarización postsináptica, que conduce al aflujo del calcio y a la subsiguiente activación de las kinasas segundos mensajeros. Por otra parte, en lo que respecta al *mantenimiento* de la PLP, algunos han hablado de su relación con el aumento de transmisor que sale del terminal presináptico. Opinan así Bliss y sus colegas, John Bekkers y Charles Stevens, del Instituto Salk, y Roberto Malinow y Richard Tsien, de la Universidad de Stanford.

Si la inducción de la PLP requiere un episodio postsináptico (que afluya el calcio entrando por los canales del receptor de NMDA) y el mantenimiento de la PLP implica un evento presináptico (mayor liberación de transmisor), entonces, como avanzó Bliss, ha de ser enviado algún mensaje desde las neuronas postsinápticas hacia las presinápticas; situación que plantea un problema a los neurólogos. Desde que el gran anatomista español Santiago Ramón y Cajal enunció el principio de la polarización dinámica, cada sinapsis química estudiada ha corroborado su unidireccionalidad. La información fluye sólo de la célula presináptica a la postsináptica. En la potenciación a largo plazo, parece emerger un nuevo principio de comunicación de las células nerviosas. Las vías de segundo mensajero activado por el calcio, o quizá la intervención directa del calcio, parecen liberar un factor de plasticidad retrógrado desde la célula postsináptica activa. Este factor retrógrado arriba luego hasta los terminales presinápticos para activar uno o varios segundos mensajeros que fomentan la liberación de transmisor y, con ello, mantienen la PLP.

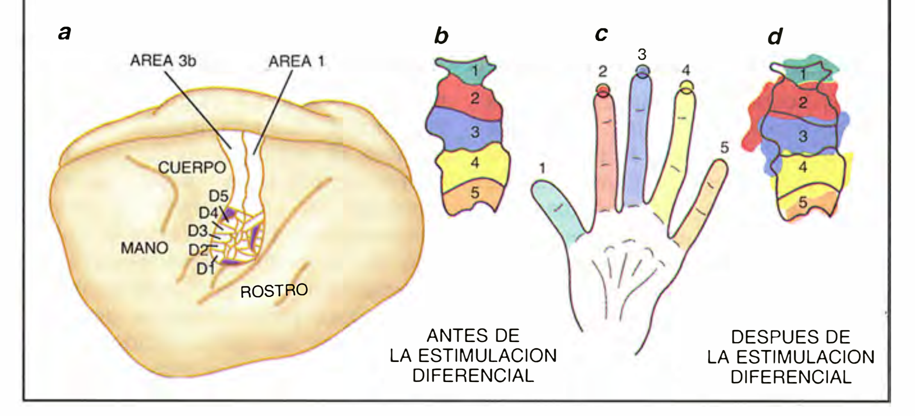
A diferencia de los terminales presinápticos, que acumulan transmisor en las vesículas y lo segregan en los puntos adecuados, los terminales postsinápticos carecen de mecanismos de liberación específicos. Pareció, pues, atrayente suponer que el mensajero retrógrado fuese una sustancia que se propagara rápidamente fuera de la célula postsináptica, atravesando la hendidura sináptica e introduciéndose en el terminal presináptico. En 1991 cuatro grupos de investigadores habían obtenido pruebas de que el óxido nítrico podría ser tal mensajero retrógrado: Thomas J. O'Dell y Ottavio Arancio en nuestro laboratorio, Erin M. Schuman y Daniel Madison, en la Universidad de Stanford, el equipo de Paul F. Chapman, en la facultad de medicina de la Universidad de Min-

Representación de la superficie del cuerpo en la corteza



El homúnculo sirve tradicionalmente para ilustrar la representación de la superficie del cuerpo humano en la corteza somatosensorial. Hay áreas extensas de la corteza dedicadas a partes del cuerpo que son más sensibles, tales como los dedos y los labios.

Se acaban de comprobar los efectos de la ejercitación de la sensibilidad de un macaco. Los dedos del mono están representados en las áreas 3b y 1 de la corteza somatosensorial (*a*). Los diagramas (*b* y *d*) esquematizan las regiones que cartografían la superficie de cada dedo de un mono adulto (*c*), antes y después de la ejercitación. Esta consistía en que el mono hacía girar un disco durante una hora cada día, usando sólo los dedos 2 y 3, y ocasionalmente el 4. A los tres meses de entrenamiento, el área que representa en el cerebro los dedos estimulados había aumentado notoriamente.



nesota, y el equipo francés de Georg Böhme. Inhibiendo la síntesis del óxido nítrico en la neurona postsináptica o absorbiéndolo en el espacio extracelular se bloquea la inducción de la PLP, mientras que aplicando el óxido nítrico se redobla la segregación de transmisión por las neuronas presinápticas.

Al estudiar los efectos de la aplicación de óxido nítrico en cortes del hipocampo, nos encontramos, junto con Scott A. Small y Min Zhuo, con un sorprendente hallazgo: descubrimos que el óxido nítrico produce sólo la PLP si su actividad es simultánea a la de las neuronas presinápticas, a semejanza de lo que ocurre en *Aplysia* con la facilitación presináptica dependiente de la actividad. La actividad presináptica, y quizás el aflujo de calcio, parece ser indispensable para que el óxido nítrico cause la potenciación. Estos experimentos sugieren que la potenciación a largo plazo se vale de una combinación de dos mecanismos de aprendizaje sináptico independientes y asociativos: un mecanismo hebbiano de receptor de NMDA y otro mecanismo de facilitación presinátptica, no hebbiano, dependiente de actividad. De acuerdo con esta hipótesis, la activación de receptores de NMDA en las células postsinápticas produce una señal retrógrada (óxido nítrico). La señal desencadena entonces un mecanismo presináptico dependiente de la actividad, que promueve la liberación de transmisor desde los terminales presinápticos.

¿Qué ventaja funcional reportaría la combinación de dos mecanismos celulares asociativos: el receptor postsináptico de NMDA y la facilitación presináptica dependiente de actividad? De producirse la facilitación presináptica por una sustancia difusible, esa sustancia podría, en teoría, encontrar su camino por sendas vecinas. En ese contexto, los trabajos del equipo de Tobias Bonhoeffer, en el Instituto Max Planck de Investigación Cerebral, de Frankfurt, indican que la PLP de una célula postsináptica se propaga hacia las células postsinápticas del entorno. La activodependencia de facilitación presináptica podría constituir una vía para asegurar que sólo se potencien determinadas sendas presinápticas: las que son activas. Ninguno de los terminales presinápticos inactivos se sentiría afectado.

Los cambios en las sinapsis que se cree que contribuyen a esos ejemplos de aprendizaje implícito y explícito plantean una sorprendente posibilidad reduccionista. El hecho de que los cambios sinápticos asociativos no requieran complejas redes neurales abona la idea de una correspondencia directa entre esas formas asociativas de aprendizaje y las propiedades celulares fundamentales. En los casos a los que hemos pasado revista, las propiedades celulares parecen derivarse, a su vez, de las propiedades de proteínas específicas —la adenilil ciclasa y el receptor de NMDA— y dotadas de capacidad para responder a dos señales independientes, tales como las que provienen del estímulo condicionado y las que nacen del estímulo incondicionado. Ni que decir tiene que estos mecanismos asociativos moleculares no actúan aisladamente. Están empotrados en células que poseen una rica maquinaria molecular para la elaboración del proceso asociativo. Y las células están a su vez insertas en complejas redes neurales con considerable poder de redundancia, paralelismo y computación, que añaden una notable complejidad a esos mecanismos elementales.

El descubrimiento de que la PLP se da en el hipocampo, una región de conocido interés para el almacenamiento mnémico, movió a preguntarse si la PLP estaría implicada en el almacenamiento mnémico en ese área del cerebro. La prueba de que sí lo está la ha aportado el grupo de Richard Morris, de la facultad de medicina de la Universidad de Edimburgo, valiéndose de unos ejercicios de memoria espacial. Cuando los receptores de NMDA del hipocampo están bloqueados, los animales de laboratorio no pueden aprender la tarea que se les propone. Estos experimentos sugieren que, en el aprendizaje espacial, intervienen mecanismos de receptores de NMDA del hipocampo y quizá también la PLP.

Considerados ya los mecanismos en cuya virtud el aprendizaje puede producir cambios en las neuronas, hemos de abordar una última serie de cuestiones. ¿Cuáles son los mecanismos por los que persisten los cambios sinápticos producidos por el aprendizaje explícito y por el implícito? ¿Cómo perduran los recuerdos? Experimentos realizados en *Aplysia* y mamíferos indican que el almacenamiento mnémico explícito y el implícito son progresivos. La retención

de la información inicial, tipo de memoria a corto plazo, dura de minutos a horas e implica cambios en la intensidad de las conexiones sinápticas existentes (por medio de modificaciones en las que intervienen segundos mensajeros de la clase arriba descrita). Los cambios a largo plazo (los que persisten de semanas a meses) se almacenan en el mismo sitio, pero requieren algo enteramente nuevo: la activación de genes, la expresión de nuevas proteínas y el desarrollo de nuevas conexiones. En *Aplysia*, Craig H. Bailey, Mary C. Chen y Samuel M. Schacher, con sus colegas de la Universidad de Columbia, y el grupo de Byrne en el Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas, han observado que los estímulos generadores de memoria a largo plazo para la sensibilización y el condicionamiento clásico se resuelven en un aumento del número de terminales presinápticos. Cambios anatómicos similares ocurren en el hipocampo después de la PLP.

Si la memoria a largo plazo introduce cambios anatómicos, ¿supone esto que la anatomía de nuestro cerebro está cambiando constantemente a medida que aprendemos y olvidamos? ¿Experimentaremos cambios en nuestra anatomía cerebral por la lectura y por la recordación de este ejemplar de *Investigación y Ciencia*?

Esta cuestión se la han planteado muchos, pero quien quizá lo haya hecho con mayor radicalidad sea Michael Merzenich, de la Universidad de California en San Francisco. Merzenich, en efecto, examinó la representación de la mano en el área sensorial de la corteza cerebral. Hasta hace poco tiempo, los neurólogos creían que esta representación permanecía estable a lo largo de toda la vida. Pero con su grupo acaba de demostrar que los mapas corticales están sujetos a constante modificación, dependiendo ésta del uso que se haga de las sendas sensoriales. Como los ambientes en que se nos educa difieren siempre algo unos de otros, divergen las combinaciones de estímulos a las que estamos expuestos y éstos ejercitan de forma dispar nuestras capacidades sensoriales y motrices, síguese que la arquitectura de nuestros cerebros se irá modificando de manera personal. Esta modificación distintiva de la arquitectura cerebral, junto con la singularidad de la estructura genética, contribuye a constituir la base biológica de la expresión de la individualidad.

Donde mejor se demuestra tal cosa es en un estudio de Merzenich en el que consiguió que un mono tocase un disco giratorio con sólo los tres dedos centrales de su mano. Tras haber dado el disco varios miles de vueltas, el área cortical del simio dedicada a los tres dedos centrales se había expandido a expensas de la dedicada a los otros dedos. La práctica puede, pues, introducir cambios en la representación cortical de los dedos más activos. ¿Qué mecanismos subyacen a esos cambios? Los últimos datos recogidos señalan que, en el sistema somatosensorial, se asiste a una incesante modificación y actualización de las conexiones corticales, sobre la base de la actividad correlativa, mediante un mecanismo similar, según parece, al que genera la PLP.

Como nos lo ha hecho saber Carla J. Shatz en páginas atrás, los primeros resultados de la biología celular sugieren que los mecanismos del aprendizaje podrían traer consigo un plus de beneficio. Contamos ya con razones para creer que el ajuste fino de las conexiones durante los últimos estadios del desarrollo requiere seguramente un mecanismo sináptico asociativo y activodependiente, parecido tal vez a la PLP. Si esto es cierto también en el dominio molecular —si el aprendizaje comparte mecanismos moleculares comunes con fenómenos del crecimiento y del desarrollo—, el estudio del aprendizaje podría ayudar a conectar más generalmente la psicología cognitiva a la biología molecular del organismo. Esta amplia unificación biológica aceleraría la demistificación de los procesos mentales y situaría su estudio dentro del marco evolutivo de la biología.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

AMNESIA FOLLOWING OPERATION ON THE TEMPORAL LOBES. Brenda Milner en *Amnesia: Clinical, Psychological and Medicolegal Aspects*. Dirigido por C. W. M. Whitty y O. L. Zangwill. Butterworths, 1966.

A CELLULAR MECHANISM OF CLASSICAL CONDITIONING IN *APLYSIA*: ACTIVITY-DEPENDENT AMPLIFICATION OF PRESYNAPTIC FACILITATION. R. D. Hawkins, T. W. Abrams, T. J. Carew y E. R. Kandel en *Science*, vol. 219, págs. 400-405; 28 de enero de 1983.

THE CURRENT EXCITEMENT IN LONG-TERM POTENTIATION. R. A. Nicoll, J. A. Kauer y R. C. Malenka en *Neuron*, vol. 1, n.º 2, págs. 97-103; abril de 1988.

MEMORY AND THE HIPPOCAMPUS: A SYNTHESIS FROM FINDINGS WITH RATS, MONKEYS, AND HUMANS. Larry R. Squire en *Psychological Review*, vol. 99, n.º 2, págs. 195-231; abril de 1992.



Cerebro y lenguaje

Un extenso conjunto de estructuras neurales sirve para representar los conceptos; otro conjunto menor forma las palabras y las frases. Entre los dos yace un estrato crucial de mediación.

Antonio R. Damasio y Hanna Damasio

¿En qué piensan los neurólogos cuando hablan del lenguaje? En la capacidad para emplear palabras (o signos, si nuestro lenguaje es uno de los lenguajes sígnicos de los mudos) y para combinarlas en frases de suerte que los conceptos de nuestras mentes puedan transmitirse a otras personas. Pensamos también en el fenómeno inverso: de qué modo aprehendemos las palabras dichas por los otros y las convertimos en conceptos de nuestra mente.

El lenguaje surgió y persistió por lo útil que nos resulta como medio, el más eficaz, de comunicación, sobre todo en lo que atañe a los conceptos abstractos. ¡Trate si no el lector de explicar el ascenso y la caída de las repúblicas comunistas sin emplear para ello una sola palabra! Pero el lenguaje también efectúa lo que Patricia S. Churchland, de la Universidad de California en San Diego, llama con acierto "compresión cognitiva": ayuda a categorizar el mundo y a reducir la complejidad de las estructuras conceptuales a una escala manejable.

La palabra "destornillador", por ejemplo, suple muchas representaciones de ese útil, incluidas las descripciones visuales de su funcionamiento y finalidad, ejemplificaciones concretas de su uso, la sensación táctil que produce el tocarlo o el movimiento de la mano que requiere su uso. Y ¿qué decir de la inmensa variedad de representaciones conceptuales denotadas por una palabra como "democracia"? La economía cognitiva del lenguaje —su facilidad para juntar muchos conceptos reuniéndolos bajo un mismo símbolo— es lo que hace que la gente vaya fraguando conceptos cada vez más complejos y los emplee para pensar a unos niveles que sin tal medio resultarían inasequibles.

A los comienzos, sin embargo, no había palabras. Parece ser que el lenguaje no apareció, en el curso de la evolución, hasta que los humanos modernos y otros que les precedieron hubieron adquirido la capacidad para categorizar acciones y crear representaciones mentales de los objetos, los sucesos y las relaciones. De manera parecida, los cerebros de los infantes trabajan representando y evocando conceptos y generando miríadas de acciones mucho antes de que logren pronunciar su primera palabra apropiada y mucho antes incluso de que puedan formar frases y hagan verdadero uso del lenguaje. Con todo, la maduración de los procesos del lenguaje quizá no dependa siempre de la maduración de los procesos conceptuales, puesto que algunos niños con sistemas conceptuales deficientes han adquirido sin embargo la gramática. Los mecanismos neurales que requieren ciertas operaciones sintácticas pueden desarrollarse, parece, autónomamente.

1. MARTIN LUTHER KING se distinguió por su reivindicación de la armonía racial y su habilidad para encontrar palabras con que impulsar a la acción a sus oyentes. En opinión de los autores, la cuestión central de la neurofisiología del lenguaje estriba en la cartografía precisa de las estructuras cerebrales que manipulan conceptos y la de las que los convierten en palabras.

El lenguaje existe como un artefacto en el mundo externo —siendo un conjunto de símbolos en combinaciones admisibles— y como la incorporación cerebral de esos símbolos y de los principios que determinan sus combinaciones. Para representar el lenguaje utiliza el cerebro la misma maquinaria de la que se sirve para representar cualquier otra entidad. A medida que los neurólogos vayan conociendo mejor la base neural de las representaciones cerebrales de los objetos externos, de los sucesos y de sus relaciones, irán profundizando en la representación del lenguaje en el cerebro y cómo funcionan los mecanismos que conectan a ambos.

Nosotros creemos que el cerebro procesa el lenguaje por medio de tres grupos de estructuras que actúan influyéndose recíprocamente. Primero, un amplio conjunto de sistemas neurales, que hay en los dos hemisferios, en el derecho y en el izquierdo, representa las interacciones no lingüísticas entre el cuerpo y su entorno, en cuanto mediadas por diversos sistemas sensoriales y motores —es decir, todo lo que la persona hace, percibe, piensa o siente mientras actúa en el mundo.

El cerebro no sólo clasifica estas representaciones no lingüísticas (por aspectos tales como la forma, el color, la secuencia o el estado emocional), sino que también crea otro nivel de representación para los resultados de su clasificación. Así es como la gente organiza los objetos, los sucesos y las relaciones. Los sucesivos estratos de categorías y de representaciones simbólicas constituyen la base para la abstracción y la metáfora.

Segundo: un número menor de sistemas neurales, localizados por lo general en el hemisferio cerebral izquierdo, representa los fonemas, las combinaciones fonémicas y las reglas sintácticas para combinar las palabras. Si se les ha estimulado desde el interior del cerebro, estos sistemas reúnen las formas verbales y generan las frases

ANTONIO R. DAMASIO Y HANNA DAMASIO han venido investigando las bases neurales del lenguaje los últimos veinte años. Damasio, formado en la Universidad de Lisboa, es profesor y jefe del departamento de neurología de la facultad de medicina de la Universidad de Iowa; trabajo que comparte con el que realiza en el Instituto Salk de Estudios Biológicos. Hanna dirige el laboratorio de neurografía y neuroanatomía humana de la Universidad de Iowa.

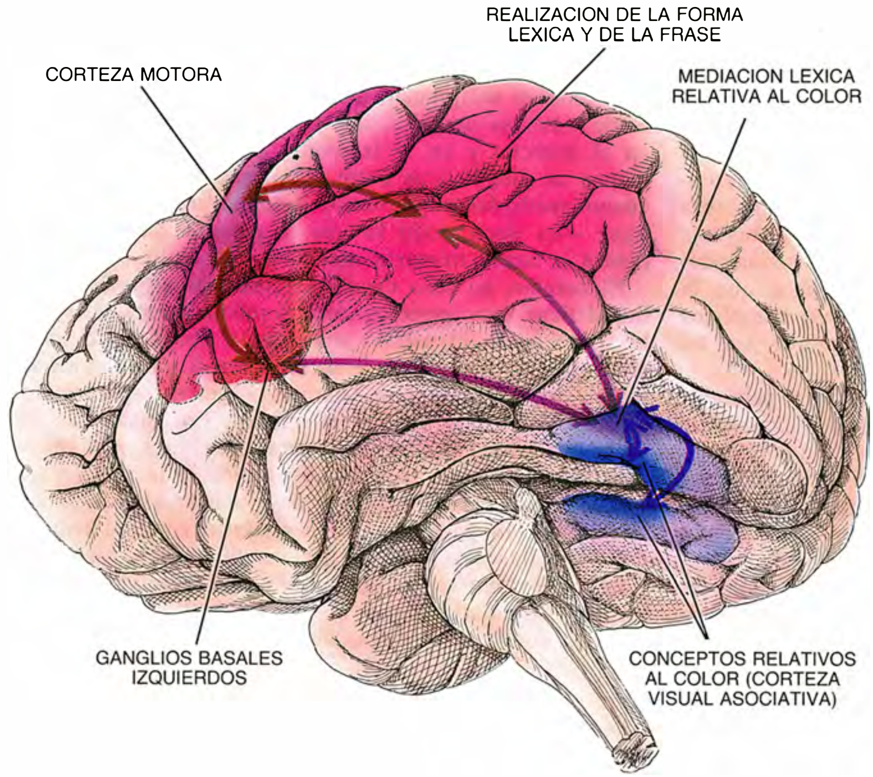
que se han de pronunciar o escribir. Si el estímulo procede del exterior (por el habla o por algún texto), efectúan el procesamiento inicial de las señales del lenguaje auditivo o visual.

Un tercer conjunto de estructuras, en buena parte localizado también en el hemisferio izquierdo, sirve de intermediario entre los dos primeros. Puede tomar un concepto y estimular la producción de formas verbales, o puede recibir palabras y hacer que el cerebro evoque los conceptos correspondientes.

Tales estructuras mediadoras se han postulado también desde una perspectiva puramente psicolingüística. Willem J. M. Levelt, del Instituto Max Planck de Psicolingüística de Nimega, ha sugerido que las formas verbales y las frases se generan a partir de los conceptos, mediante un componente al que él llama "lema"; Merrill F. Garret, de la Universidad de Arizona, sostiene una tesis parecida.

Un buen ejemplo de esta organización tripartita lo ofrecen los conceptos y palabras que sirven para referirse a los colores. Hasta quienes padecen ceguera congénita respecto al color saben que hay ciertas gamas de coloridos (chroma) que se agrupan en banda y difieren de otras gamas, independientemente de su brillo y saturación. Según lo han demostrado Brent Berlin y Eleanor H. Rosch, de la Universidad de California en Berkeley, estos conceptos de color son bastante universales y se desarrollan tanto si una determinada cultura tiene de hecho nombre para denotarlos como si no lo tiene. Naturalmente, la retina y el núcleo geniculado lateral efectúan el procesamiento inicial de las señales de color; ahora bien, en procesar el color participan asimismo la corteza visual primaria y, por lo menos, otras dos regiones corticales (la V2 y la V4); entre todos estos factores producen lo que conocemos como la experiencia del color.

Con nuestro colega Matthew Rizzo hemos descubierto que la lesión de las porciones occipital y subcalcarina de las circunvoluciones linguales inquierda y derecha (región del cerebro que contiene, según se cree, los córtices V2 y V4) origina acromatopsia. Pacientes cuya visión era antes normal perdieron la percepción del color, y además, perdieron, la capacidad de imaginarse colores. Los acromatópsicos suelen ver el mundo en gris, con matizaciones diversas; cuando evocan en sus mentes una imagen característicamente coloreada, ven las formas, el movimiento y la textura, pero no el color. Para pensar un prado no disponen del verde y en su evocación, por lo demás normal, de la sangre o de un plátano no entrarán ni el rojo ni el amarillo. Ninguna lesión de cualquier otra parte del cerebro causa un defecto similar. En cierto sentido, pues, la concepción de los colores depende de esta región.



2. SISTEMAS CEREBRALES INVOLUCRADOS EN EL COLOR ejemplifican la organización de las estructuras lingüísticas. Las pruebas recogidas de la investigación con individuos que han sufrido lesiones en el cerebro revelan que los conceptos relativos a los colores dependen del funcionamiento de un sistema, las palabras que designan colores dependen de otro sistema y las conexiones entre las palabras y los conceptos dependen de un tercer sistema.

Los sujetos que padecen lesiones en la parte posterior izquierda de la corteza temporal y en la parte inferior de la corteza parietal no pierden el acceso a sus conceptos, pero tienen profundamente deteriorada su capacidad de pronunciar las palabras en su debida forma, sin que importe la categoría a que una palabra pertenezca. Por más que estén experimentando correctamente un color dado e intenten emitir con acierto la correspondiente forma léxica, distorsionan el nombre del color al pronunciarlo; pueden decir, por ejemplo, "atlú" en vez de "azul".

Otros pacientes, con daño en el segmento temporal del giro lingual izquierdo, sufren un defecto peculiar llamado anomia cromática, que no afecta ni a las ideas de color ni a la pronunciación de las palabras con que designarlos. Estos pacientes siguen teniendo normalmente la *experiencia* del color: comparan tonos distintos, clasifican bien sus diferentes grados de saturación y no les cuesta juntar la debida ficha de color a los objetos que les corresponda en una fotografía en blanco y negro. Lo afectado aquí es su capacidad de dar nombre a los colores. Siendo tan limitada la serie de nombres de colores que solemos emplear quienes no nos dedicamos a la decoración de interiores, resulta sorprendente ver que hay pacientes que pronuncian la palabra "azul" o la palabra "rojo" cuando se les muestra algo verde o amarillo y, no obstante, son capaces de poner con acierto una ficha verde junto a la foto de un prado o una amarilla junto a la de un plátano. El defecto lo es en ambas direcciones: dado el nombre de un color, el paciente señalará erróneamente otro color.

Al mismo tiempo, sin embargo, todos los nombres de colores que, equivocándolos así, utiliza el paciente están muy bien formados en cuanto a la fonología, y el paciente no sufre ningún otro deterioro del lenguaje. El sistema de concepción del

color se halla intacto y lo está asimismo el de elaboración de la forma verbal. El problema reside, tal parece, en el sistema neural que media entre ambos.

La misma organización tripartita que explica cómo se las arregla la gente para hablar del color aplícase también a otros conceptos. Ahora bien, ¿de qué modo se representan físicamente esos conceptos en el cerebro? No hay ahí, en nuestra opinión, algo así como imágenes "pictóricas" perdurables, de objetos o personas, que era la hipótesis tradicional. El cerebro sí retiene, por contra, un registro de la actividad neural que se da en las cortezas sensorial y motora durante su interacción con un determinado objeto. Los registros son pautas de conexiones sinápticas que pueden crear de nuevo las distintas agrupaciones de la actividad que definen un objeto o un suceso; cada registro puede también estimular a los relacionados con él. Por ejemplo, al tomar una persona una taza de café, su corteza visual responderá normalmente a los colores de la taza y de su contenido, así como a su figura y posición. La corteza somatosensorial registrará la forma en que la mano alza y sostiene la taza, el movimiento de la mano y del brazo mientras acercan la taza a los labios, el calor del café, y el cambio corporal que se experimenta al ingerir este líquido y que algunos denominan placer. Lo cierto es que el cerebro no representa meramente aspectos de la realidad exterior, sino que también registra cómo el cuerpo explora el mundo y va reaccionando al mismo.

Los procesos neurales que describen la interacción entre el individuo y el objeto constituyen una rápida secuencia de micropercepciones y microacciones, casi simultáneas por lo que respecta a la consciencia. Prodúcense en distintas regiones funcionales; cada región se subdivide, a su vez, en más porciones: el aspecto visual de la percepción, pongamos por caso, se distribuye entre sistemas menores y especializados en captar el color, la forma o el movimiento.

¿Dónde se conservarán los registros que aúnan todas estas actividades fragmentarias? Para los autores, se incorporan en conjuntos de neuronas que hallamos en las numerosas regiones de "convergencia" del cerebro. En esos sitios, los axones de las neuronas que proyectan información previsora (*feedforward*) desde una parte del cerebro convergen y se juntan con las recíprocamente divergentes proyecciones de retroinformación (*feedback*) que vienen de otras zonas cerebrales. Cuando la reactivación producida en las zonas de convergencia estimula las proyecciones retroinformadoras, muchos grupos de neuronas anatómicamente separados y ampliamente distribuidos se disparan a la vez y reconstruyen patrones de la actividad mental que ya se habían constituido en otras ocasiones.

Elementos que componen un lenguaje basado en sonidos

FONEMAS	Unidades de sonido cuya concatenación en un determinado orden produce morfemas.
MORFEMAS	Las menores unidades significativas cuya combinación crea una palabra. (En los lenguajes sígnicos el equivalente de un morfema es un signo visual-motor.)
SINTAXIS	Las combinaciones admisibles de las palabras en las frases y oraciones para que éstas tengan sentido.
LEXICO	El conjunto de todas las palabras de un lenguaje dado. Cada entrada de su lista incluye toda la información con ramificaciones morfológicas o sintácticas, pero no incluye el conocimiento conceptual.
SEMANTICA	Los significados que corresponden a todos los elementos léxicos y a todas las oraciones posibles.
PROSODIA	La entonación, que puede modificar el significado literal de las palabras y de las frases.
DISCURSO	El encadenamiento de las frases para que constituyan una narración.

Además de almacenar la información sobre experiencias con objetos, el cerebro clasifica también esa información, de suerte que los sucesos y los conceptos relacionados entre sí —formas, colores, trayectorias en el espacio y en el tiempo, y los correspondientes movimientos y reacciones del cuerpo— pueden ser reactivados juntos. Estas clasificaciones las denota un registro más en otra zona de convergencia. Las propiedades esenciales de las entidades y los procesos implicados en cualquier interacción quedan así representados de manera muy trabada. El conocimiento adquirido que puede ser representado incluye el hecho de que una taza de café tiene dimensiones y perfiles delimitados; que está fabricada de algún material y consta de partes; que si se separan éstas rompiéndola no es ya una taza, a diferencia de lo que ocurre con el agua, que conserva su identidad por mucho que se la divida; que se movió siguiendo una concreta trayectoria, partiendo de un punto del espacio y acabando en otro; que la llegada a su destino produjo un determinado resultado. Estos aspectos de la representación neural se parecen mucho a los aspectos primitivos de la estructura conceptual propuesta por Ray Jackendoff, de la Universidad de Brandeis, y a los esquemas de semántica cognitiva avanzados por George P. Lakoff, de la Universidad de California en Berkeley, investigadores ambos que trabajan partiendo de bases puramente lingüísticas.

Por consiguiente, la actividad en tal red sirve lo mismo para el entendimiento que para la expresión. La actividad de la red puede reconstruir un conocimiento de modo que la persona lo experimente conscientemente, o puede activar un sistema que medie entre el concepto y el lenguaje, haciendo que se generen con pertinente correlación las formas verbales y las estructuras sintácticas. Puesto que el cerebro clasifica a la vez percepciones y acciones en dimensiones muy diferentes, no es difícil que emerjan de esta arquitectura representaciones simbólicas, como la metáfora.

El daño a las partes del cerebro que intervienen en la constitución de estas pautas neurales ha de originar defectos cognitivos que evidencian con claridad las categorías en razón de las cuales se almacenan y se reutilizan de nuevo los conceptos (la lesión determinante de acromatopsia es un ejemplo entre muchos). Elizabeth K. Warrington, del Hospital de Enfermedades Nerviosas de Londres, estudiosa de los defectos del reconocimiento dependientes de la categorización, se encontró con pacientes que perdieron la capacidad de conocer determinadas clases de objetos. En colaboración con nuestro colega Daniel Tranel, nosotros hemos puesto de manifiesto también que el acceso a los conceptos depende, en cierto número de dominios, de particulares sistemas neurales.

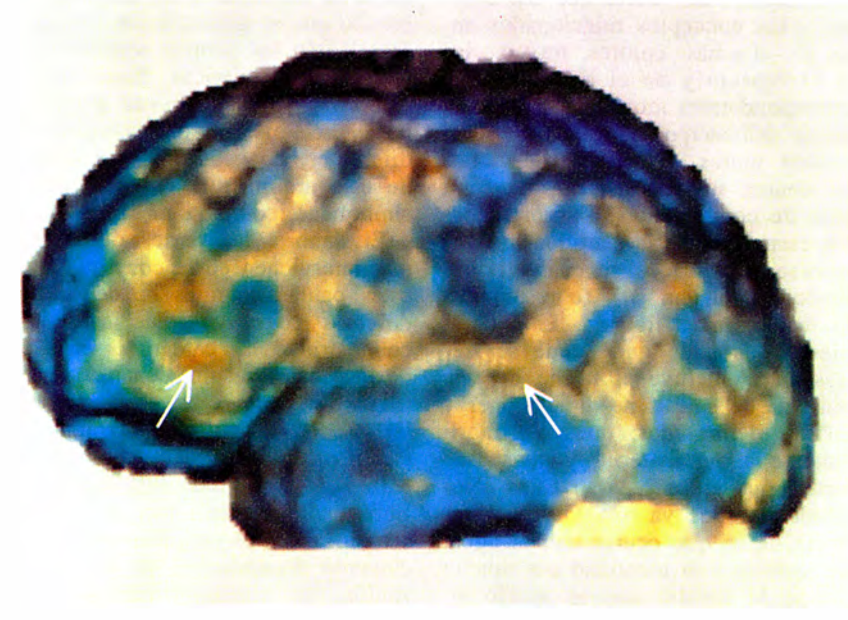
En este contexto, cierto paciente nuestro, llamémosle Boswell, no recupera los conceptos para referirse a determinada entidad (persona, lugar o suceso) que antes le habían sido familiares. Ha perdido también los conceptos relativos a entidades no singulares de clases particulares. Muchos animales, por ejemplo, se le hacen completamente extraños, aun cuando conserve el nivel de concepto que le permite saber que son seres animados y vivientes. Ante la imagen de un mapache, dice "Eso es un animal"; pero no tiene idea de su tamaño, hábitat o comportamiento característico.

Curiosamente, cuando se trata de otras clases de entidades no únicas, la cognición de Boswell no sufre ningún menoscabo, que se sepa. Recupera conceptos para aludir a rasgos o a entidades: sabe qué significa que un objeto sea bello o que sea feo. Se percata de estados o de acciones tales como estar enamorado, saltar o nadar. Y puede entender relaciones abstractas entre entidades o sucesos, del tenor de "arriba", "debajo", "hacia dentro", "a partir de", "antes", "después" o "durante". Resumiendo, Boswell tiene deteriorada la conceptuación de muchas entidades que son todas ellas denotadas mediante nombres (comunes y propios); en cambio, no tiene ningún problema con los conceptos que atañen a atributos, estados, actividades y relaciones, que reciben significado lingüístico mediante adjetivos, verbos, functores (preposiciones, conjunciones y demás elementos verbales conectivos) y mediante las estructuras sintácticas. A decir verdad, la sintaxis de sus frases es impecable.

Las lesiones por el estilo de las de Boswell, en las regiones anterior y medial de ambos lóbulos temporales, dañan el sistema conceptual del cerebro. En contraste con ellas, las que afectan al hemisferio izquierdo en las proximidades a la cisura de Silvio, impiden la adecuada formación de las palabras y las frases. Este sistema cerebral es el más a fondo investigado de cuantos intervienen en el lenguaje. Hace ya más de siglo y medio que Paul Broca y Carl Wernicke determinaron la localización aproximada de estos centros básicos del lenguaje y descubrieron el fenómeno de dominancia cerebral: en la mayoría de los humanos las estructuras de las que depende el funcionamiento lingüístico descansan en el hemisferio izquierdo, no en el derecho. Esta disposición se da en alrededor del 99 por ciento de las personas diestras y en dos tercios del total de las zurdas. (La investigación en este campo se ha acelerado durante los últimos veinte años, gracias en buena medida a Norman Geschwind, ya fallecido, y a Harold Goodglass, del Centro Médico Público de Veteranos de Boston.)

La investigación sobre pacientes afásicos (los que han perdido parcial o totalmente la capacidad de hablar), procedentes de distintos ambientes lingüísticos, destaca la constancia de estas estructuras. Así, Edward Klima, de la Universidad de California en San Diego, y Ursula Bellugi, del Instituto Salk de Estudios Biológicos en San Diego, han descubierto que, en la afasia del lenguaje sígnico, está implicado también el deterioro de los sistemas cerebrales de formación de la palabra. Los mudos que sufren lesiones cerebrales focales del hemisferio izquierdo pueden perder la capacidad de emitir signos o la de entender el lenguaje sígnico. Como el daño en cuestión no afecta a la corteza visual, no pierden la capacidad de ver los signos, sino precisamente la de interpretarlos.

En contraste, los mudos, cuyas lesiones recaen en el hemisferio derecho, lejos de las zonas responsables de la formación de palabras y frases, pueden perder la percatación consciente de objetos situados en el lado izquierdo de su campo visual, o pueden ser incapaces de percibir correctamente relaciones espaciales entre los objetos, pero no pierden la capacidad de emitir signos o la de entenderlos. Por tanto, sin que importe el canal sensorial por el que pase la información lingüística, el hemisferio izquierdo es la base para los sistemas de construcción y trasmisión del lenguaje.



3. ACTIVIDAD LINGÜISTICA, hecha visible en esta tomografía de emisión de positrones (TEP), de un individuo normal mientras desempeñaba una tarea de denominación. La imagen TEP se proyectó sobre una reconstrucción de imágenes tridimensional del cerebro del mismo individuo, realizada por resonancia magnética (IMR). Se evidencia la actividad incrementada en ciertas áreas del hemisferio izquierdo, incluidos la corteza motora y los sectores lingüísticos anterior y posterior (*flechas*). La imagen fue elaborada por el departamento de neurología, el servicio de TEP y el de resolución de imágenes, todos ellos de la Universidad de Iowa.

Los investigadores han cartografiado los sistemas neurales más directamente implicados en la formación de palabras y frases abordando la localización de las lesiones en pacientes afásicos. Además, George A. Ojemann, de la Universidad de Washington, y Ronald P. Lesser y Barry Gordon, de la Universidad Johns Hopkins, estimularon la corteza cerebral de pacientes durante intervenciones quirúrgicas en tratamiento de epilepsia, y realizaron registros electrofisiológicos directos de la respuesta a esos estímulos.

La injuria en el sector perisilviano posterior, por ejemplo, arruina la conjunción de fonemas dentro de las palabras y trastorna la selección de formas verbales enteras. Los pacientes que sufren ese daño no logran articular ciertas palabras o las forman de manera inadecuada ("lolifante" en vez de "elefante"). Pueden, además, sustituir con un pronombre o con otra palabra de un mayor nivel taxonómico general la que les falte

(diciendo "gente" en vez de "mujer") o emplear alguna palabra relacionada semánticamente con el concepto que intentan expresar ("jefe" en vez de "presidente"). Victoria A. Fromkin, de la Universidad de California en Los Angeles, ha elucidado diversos mecanismos lingüísticos que subyacen a tales errores.

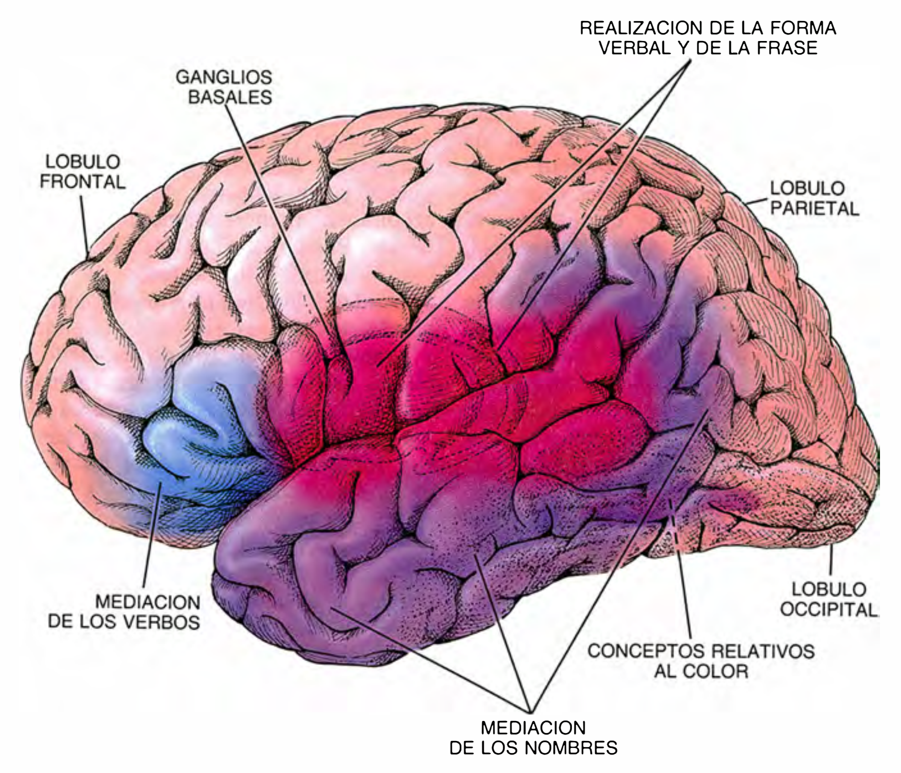
Pero el daño infligido a esa región no quiebra los ritmos del habla de los pacientes, es decir, su velocidad de elocución. La estructura sintáctica de sus frases permanece firme, aun cuando haya errores en el uso de functores verbales como los pronombres y las conjunciones.

El daño a esta región deteriora también el procesamiento de los sonidos del habla. Los pacientes encuentran dificultades para entender las palabras y frases que se pronuncian. No fracasa la comprensión auditiva porque el sector perisilviano posterior sea centro de almacenamiento de los "significados" de palabras (opinión tradicional), sino porque los análisis acústicos de las formas léxicas que oye el paciente quedan abortados en una fase precoz.

Los sistemas de este sector mantienen registros auditivos y cinestésicos de los fonemas y de las secuencias fonémicas que configuran las palabras. Las recíprocas proyecciones de neuronas entre las áreas que guardan esos registros denuncian que la actividad en una de ellas puede generar una actividad correspondiente en la otra.

Estas regiones se conectan con las cortezas motora y premotora, ya directamente ya a través de una vía subcortical que comprende núcleos y ganglios basales izquierdos de la porción anterior del tálamo izquierdo. Esta ruta motora dual reviste especial interés: la producción real de sonidos verbales puede estar controlada por un circuito cortical, por otro subcortical o por ambos. El circuito subcortical corresponde al "aprendizaje de hábitos", mientras que la ruta cortical supone un control de nivel superior, más consciente, y "aprendizaje asociativo".

Por ejemplo, cuando un niño aprende la forma léxica "amarillo", las activaciones atravesarían los sistemas de formación verbal y de control motor por las dos rutas, cortical y subcortical, y la actividad en esas áreas se correlacionaría con la actividad de las regiones cerebrales responsables de los conceptos del color y de la mediación entre concepto y lenguaje. Sospechamos que, con el tiempo, el sistema de mediación conceptual desarrolla una ruta directa hasta los ganglios basales, y así el sector perisilviano posterior no necesita ser fuertemente activado para producir la palabra "amarillo". El aprendizaje subsiguiente de la forma léxica para el amarillo en otra lengua requeriría que la región perisilviana interviniese para establecer las correspondencias auditivas, cinestésicas y motoras de los fonemas.



4. SISTEMAS CEREBRALES PARA EL LENGUAJE del hemisferio izquierdo. Abarcan estructuras relativas a la formación de palabras y frases y estructuras mediadoras de diversos elementos léxicos y sintácticos. Las agrupaciones de estructuras neurales que representan los conceptos mismos se distribuyen por muchas regiones sensoriales y motoras de ambos hemisferios, izquierdo y derecho.

Es probable que los dos sistemas, el cortical "asociativo" y el subcortical "para los hábitos", funcionen en paralelo durante el procesamiento del lenguaje. El que predomine uno u otro sistema dependerá de la historia de la adquisición del lenguaje y de la naturaleza de cada caso. Steven Pinker, del Instituto de Tecnología de Massachusetts, ha sugerido, por ejemplo, que la mayoría de la gente adquiere el tiempo pasado de los verbos irregulares (caber, cupo, cabido) por medio del aprendizaje "asociativo", y en cambio el de los verbos regulares por medio del aprendizaje "habitual".

El sector perisilviano anterior, situado en el lado frontal de la cisura de Rolando, alberga estructuras que son, tal parece, responsables de los ritmos del habla y de la gramática. Los ganglios basales izquierdos son parte integrante de este sector, como lo son también del perisilviano posterior. El sector entero se muestra estrechamente asociado con el cerebelo; ganglios basales y cerebelo reciben proyecciones procedentes de muy diversas regiones sensoriales de la corteza y reemiten, a su vez, proyecciones a áreas relacionadas con el movimiento. Sin embargo, el papel que desempeña el cerebelo en el lenguaje y en la cognición sigue aún por elucidar.

Los pacientes con lesión en el sector perisilviano anterior hablan en tonos bajos y monótonos, haciendo largas pausas entre las palabras, y tienen una gramática defectuosa. Tienden en concreto a eliminar las conjunciones y los pronombres, y su sintaxis es a menudo muy acomodaticia. A quienes padecen lesiones de éstas les vienen más fácilmente a la boca los sustantivos que los verbos, lo que sugiere que de la producción de los primeros se encargan otras regiones cerebrales.

A los dañados en este sector les cuesta entender el significado que transmiten las estructuras sintácticas. Edgar B. Zurif, de la Universidad de Brandeis, Eleanor M. Saffran, de la Universidad de Temple, y Myrna F. Schwartz, del Hospital Moss de Rehabilitación de Filadelfia, han demostrado que estos pacientes no siempre comprenden las frases pasivas re-

versibles tales como “El chico era besado por la chica”, en la que chico y chica tienen igual probabilidad de ser el recipiendario de la acción. Mantienen, sin embargo, la capacidad de asignar el significado correcto a las frases pasivas no reversibles (verbigracia, “La manzana fue comida por el muchacho”) y a las frases activas (así, “El chico besó a la chica”).

El hecho de que el daño a este sector deteriore el procesamiento gramatical tanto al hablar como al entender sugiere que sus sistemas neurales proporcionan la mecánica que conjunta los elementos componentes de la frase. Los ganglios basales sirven para reunir los componentes de mociones complejas en un todo más uniforme, y parece razonable que puedan efectuar una función análoga juntando en las frases las formas léxicas. Nosotros creemos también (basándonos en observaciones experimentales de estructuras parecidas en monos, aunque menos extensas) que estas estructuras neurales se hallan en íntima interconexión con las unidades de mediación sintáctica que hay en la corteza frontoparietal de ambos hemisferios. La delimitación de dichas unidades será tema de futura investigación.

Entre los sistemas cerebrales procesadores de los conceptos y los que generan las palabras y las frases yacen los sistemas mediadores que nosotros proponemos. Las pruebas de la existencia de esta correduría neural están empezando a emerger del estudio de pacientes neurológicos. Los sistemas de mediación no sólo seleccionan las palabras adecuadas para expresar un determinado concepto, sino que dirigen también la generación de estructuras sentenciales que expresan relaciones entre conceptos.

Cuando una persona habla, estos sistemas rigen a los responsables de la formación de las palabras y la sintaxis; cuando una persona entiende lo que se habla, los sistemas de formación de palabras guían a los sistemas mediadores. Hasta ahora, apenas si hemos empezado a cartografiar los sistemas que intervienen en los nombres propios y en los nombres comunes que denotan entidades de una clase particular (por ejemplo, entidades no manipulables y visualmente ambiguas como lo son la mayoría de los animales).

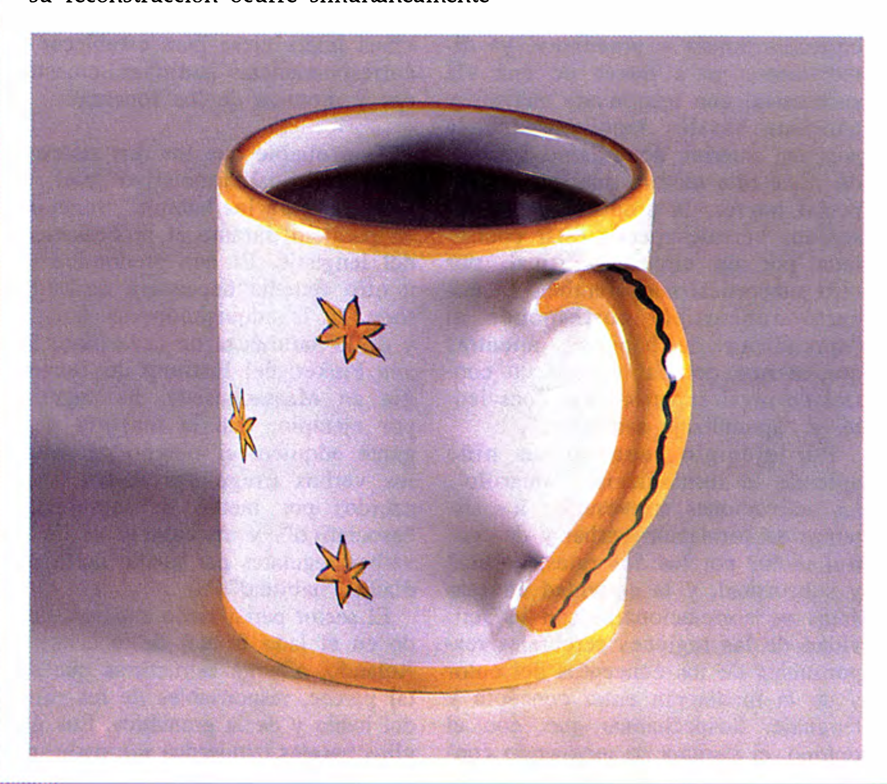
Considérese a dos pacientes, a los que llamaremos A. N. y L. R., que habían sufrido lesiones en la corteza anterior y mediotemporal. Ambos pueden recuperar conceptos normalmente: cuando se les muestran imágenes de seres o sustancias de virtualmente todas las categorías conceptuales —rostros humanos, partes del cuerpo, animales y especímenes botánicos, vehículos y edificios, juguetes y utensilios—, A. N. y L. R. reconocen inequívocamente lo que miran. Pueden definir las funciones, los hábitats y los valores de cada entidad. Si les llegan sonidos correspondientes a esas entidades (siempre y cuando haya un sonido asociado a ellas), A. N. y L. R. pueden reconocerlos en cada caso. Esta tarea de reconocer la pueden realizar hasta con los ojos vendados si se les pone el objeto entre las manos.

Pero, a pesar de su obvio conocimiento, tienen dificultad para recuperar los nombres de muchos de los objetos que conocen tan bien. Mostrada la imagen de un mapache, A. N. dirá: “¡Sí, sé lo que es... es un animal asqueroso: viene y te pone perdido el patio revolviendo las basuras! Los ojos y los anillos de la cola le delatan. Lo conozco bien, pero no puedo decir cómo se llama.” Por término medio, llegan a dar con menos de la mitad de los nombres que deberían recuperar. Sus sistemas conceptuales funcionan bien, pero A. N. y L. R. no tienen bueno el acceso a las formas léxicas que denotan los objetos por ellos conocidos.

La deficiencia en cuanto a recuperar las formas léxicas depende de la categoría conceptual del objeto que los pacientes estén tratando de nombrar. A. N. y L. R. cometen menos errores con los nombres que denotan herramientas y utensilios que con los que designan animales, frutas y hortalizas. (Este fenómeno ha sido descrito de manera similar por Warrington y su colega Rosaleen A. McCarthy, del estadounidense Hospital Nacional para Enfermedades Nerviosas, como también por el equipo de Alfonso Caramazza, de la Universidad Johns Hopkins.) Sin embargo, la capacidad de los pacientes para encontrar los nombres no se di-

Componentes de un concepto

Los conceptos se almacenan en el cerebro en forma de registros "durmientes". Cuando estos registros se reactivan, pueden re-crear las diversas sensaciones y acciones asociadas con una entidad determinada o con una clase de entidades. Una taza de café, por ejemplo, puede evocar representaciones visuales y táctiles de su forma, color, textura y calor, junto con las de aroma y sabor del café o las del trayecto que recorren la mano y el brazo para alzar la taza desde la mesa hasta los labios. Todas estas representaciones se re-crean en distintas regiones del cerebro, si bien su reconstrucción ocurre simultáneamente



vide netamente en la frontera entre las entidades naturales y las artificiales. A. N. y L. R. pueden producir a la perfección las palabras referentes a estímulos tan naturales como son las partes del cuerpo, mientras que les es imposible hacer lo propio con las referentes a los instrumentos musicales, que son tan artificiales y tan manejables como las herramientas del jardinero.

En resumen, A. N. y L. R. tienen un problema con la recuperación de nombres comunes que denotan ciertas entidades, indiferentemente de que éstas pertenezcan a determinadas categorías conceptuales. Hay muchas razones por las que algunas entidades podrían ser más o menos vulnerables que otras a las lesiones. El cerebro ha de poner necesariamente en juego distintos sistemas neurales para representar entidades que difieren en estructura o en modo de proceder, o aquellas entidades a las que una persona se refiere de diferentes maneras.

A. N. y L. R. hallan dificultades con los nombres propios. Con pocas excepciones, les es imposible llamar por su nombre a amigos, parientes, celebridades o lugares. Mostrándosele una foto de Marilyn Monroe, A. N. dijo: "No sé su nombre, pero sí quién es. Vi películas de ella; tuvo un romance con el presidente; se suicidó; ¿o quizá la mató alguien, la policía tal vez?" Estos pacientes no tienen lo que se conoce como prosopagnosia o imposibilidad de reconocer los rostros, pues pueden reconocer una cara sin dudarlo; lo que no pueden es, simplemente, recuperar la forma léxica que correponde a la persona a la que reconocen.

Curiosamente, estos pacientes no tienen dificultad en producir palabras. En colaboración con Tranel, realizamos experimentos en los que estos pacientes ejecutaban, con soltura similar a la de un control comparativo, tareas que les exigen generar una palabra en respuesta a más de 200 estímulos representativos de diversos estados y acciones. Son también expertos en la producción de preposiciones, conjunciones y pronombres; sus frases están bien formadas y se ajustan a la gramática. Hablando o escribiendo producen un relato en el que el nombre sustantivo que les falta lo suelen sustituir con palabras como "cosa" o "chisme" o "cacharro", o con artículos pronominales como "ello" o "ella" o "ellos". Pero los verbos que animan los argumentos de esas frases son elegidos y proferidos adecuadamente, con sus tiempos y personas señalados como se debe. Su pronunciación y prosodia (la entonación de las distintas palabras y de la frase entera) son también irreprochables.



Las pruebas de que existen sistemas de mediación léxica encerrados en determinadas regiones del cerebro son sólidas. Las estructuras neurales que median entre los conceptos y las formas léxicas parecen hallarse escalonadas de atrás adelante, a lo largo del eje occipitotemporal del cerebro. La mediación para muchos conceptos generales parece ocurrir en la zona posterior de las regiones temporales del lado izquierdo; la mediación para conceptos muy específicos acontece en la parte frontal, cerca del polo temporal izquierdo. Muchos pacientes, como acabamos de ver, han perdido sus nombres propios pero retienen todos sus nombres comunes o la mayoría de ellos. Sus lesiones dañan sólo el polo temporal izquierdo y la superficie temporal medial del cerebro, sin afectar para nada las partes lateral e inferior de los lóbulos temporales. Estas dos últimas, por el contrario, siempre están dañadas en los pacientes mermados en su capacidad recuperadora de los nombres comunes.

Los pacientes como A. N. y L. R., cuya lesión se extiende a la corteza anterior y mediotemporal, pierden muchos nombres comunes, pero siguen nombrando los colores rápida y correctamente. Estas correlaciones entre las lesiones y las deficiencias lingüísticas indican que el segmento temporal del giro lingual izquierdo interviene en la mediación entre las ideas de color y los nombres de los colores, mientras que la mediación entre los conceptos relativos a las personas y sus correspondientes nombres requiere estructuras neurales del extremo opuesto de la red, en la parte anterior izquierda del lóbulo temporal. Por último, acaba de entrar en nuestra consulta, G. J., que sufre una extensa lesión que abarca la totalidad de esas partes de la región

occipitotemporal izquierda, de adelante atrás. Ha perdido el acceso a un amplio universo de formas léxicas nominales y es igualmente incapaz de nombrar colores o personas individuales. Y, sin embargo, sus conceptos están indemnes. Los resultados que se dan en estos pacientes corroboran el descubrimiento, hecho por Ojemann, de que el procesamiento del lenguaje se deteriora tras la estimulación eléctrica de la corteza en áreas distintas de las clásicas del lenguaje.

Parece, pues, que hemos empezado a comprender bastante bien dónde se median los nombres; pero, ¿dónde lo son los verbos? Está claro que si pacientes como A. N. y L. R. pueden recuperar normalmente verbos y functores, las regiones requeridas para esas partes del habla no pueden hallarse en la región temporal izquierda. Algunos datos provisionales apuntan hacia ubicaciones frontales y parietales. Estudios sobre la afasia realizados por nuestro equipo y por Caramazza y Gabriele Miceli, de la Universidad Católica del Sagrado Corazón de Milán, y Rita Berndt, de la Universidad de Maryland, ponen de manifiesto que los pacientes con lesión frontal izquierda tienen mucha mayor dificultad para recuperar verbos que para recuperar nombres.

Los estudios de tomografía de emisión de positrones (TEP) realizados por Steven E. Petersen, Michael I. Posner y Marcus E. Raichle, de la Universidad de Washington, han aportado pruebas indirectas. Pedían ellos a los sujetos investigados que generasen un verbo correspondiente a la imagen de un objeto —por ejemplo, la foto de una manzana podría generar "comer". Los pacientes activaban una región lateral y dorsal inferior de la corteza frontal que viene a coincidir aproximadamente con las áreas delimitadas en nuestros trabajos. El daño a estas regiones no sólo pone en peligro el acceso a verbos y a functores, sino que perturba también la estructura gramatical de las frases que emiten los pacientes.

Por sorprendente que este fenómeno resulte de entrada, la verdad es que verbos y functores constituyen el núcleo de la estructura sintáctica, por lo que es comprensible que los sistemas de mediación relativos a la sintaxis coincidieran en parte con ellos. Ulteriores investigaciones, de pacientes afásicos o de sujetos normales, cuya actividad cerebral puede cartografiarse con un barrido TEP, aclararán seguramente la disposición de estos sistemas y facilitarán el trazado de mapas como los que nosotros hemos hecho para mostrar las diferentes localizaciones de los nombres propios y de los nombres comunes.

A lo largo de los últimos veinte años el conocimiento de las estructuras cerebrales responsables del lenguaje ha avanzado con paso acelerado. Técnicas refinadas, así la formación de imágenes por resonancia magnética, han posibilitado localizar con exactitud las lesiones cerebrales en pacientes que sufren de afasia y correlacionar mermas lingüísticas específicas con el deterioro de regiones determinadas del cerebro. Y las imágenes de TEP ofrecen la oportunidad de estudiar la actividad cerebral de sujetos normales mientras desarrollan tareas lingüísticas.

Considerando la enorme complejidad de los fenómenos lingüísticos, acaso se pregunten algunos si llegaremos a entender algún día los mecanismos neurales que permiten su ejecución.

Quedan muchas cuestiones por resolver sobre cómo almacena el cerebro los conceptos. Los sistemas de mediación para partes del habla distintas de nombres, verbos y functores sólo han sido parcialmente explorados. Las propias estructuras formadoras de palabras y frases, que vienen siendo objeto de estudio desde mediados del siglo XIX, se conocen de manera sumaria.

No obstante, dados los recientes progresos logrados, creemos que estas estructuras acabarán por desentrañarse y hallar su expresión cartográfica. La cuestión no es si se podrá hacer, sino cuándo se conseguirá.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

THE SIGNS OF LANGUAGE. Edward S. Klima y Ursula Bellugi. Harvard University Press, 1979.

KNOWLEDGE OF LANGUAGE: ITS NATURE, ORIGIN, AND USE. Noam Chomsky. Greenwood Press, 1986

LESION ANALYSIS IN NEUROPSYCHOLOGY. Hanna Damasio y Antonio R. Damasio. Oxford University Press, 1989.

NEURAL REGIONALIZATION OF KNOWLEDGE ACCESS: PRELIMINARY EVIDENCE. A. R. Damasio, H. Damasio, D. Tranel y J. P. Brandt en *Cold Spring Harbour Symposia on Quantitative Biology, vol. LV: The Brain*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1990.

APHASIA. A. R. Damasio en *New England Journal of Medicine*, vol. 326, n.º 8, págs. 531-539; 20 de febrero de 1992.

AN INTRODUCTION TO LANGUAGE. Victoria Fromkin y Robert Rodman. Harcourt Brace Jovanovich College Publications, 1992.



La memoria funcional y la mente

Los estudios anatómicos y fisiológicos sobre monos permiten localizar los mecanismos que intervienen en la formación y actualización de las representaciones internas del mundo exterior

Patricia S. Goldman-Rakic

En la aparente sencillez de la vida cotidiana no se trasluce la enorme complejidad de las operaciones que se desarrollan en la mente. Incluso las tareas rutinarias, como mantener una conversación o conducir el automóvil hasta el trabajo, se basan en una mezcla de datos sensoriales inmediatos y de conocimientos almacenados que de repente han adquirido importancia. La combinación de la consciencia del momento actual y la instantánea extracción de información almacenada constituye lo que denominamos memoria funcional, tal vez el logro más notable de la evolución mental humana; en ella se encierra la capacidad de planificar el futuro e hilvanar pensamientos e ideas.

Durante buena parte de este siglo los neurólogos negaron a menudo que tales funciones fueran accesibles al análisis científico, o declararon que pertenecían al dominio exclusivo de la psicología y la filosofía. Pero a lo largo de los últimos veinte años los neurólogos han comprendido mucho mejor la relación existente entre los procesos cognitivos y la organización anatómica del cerebro, gracias a lo cual pueden ahora estudiarse con aprovechamiento en el laboratorio incluso atributos mentales generales como el pensamiento y la intencionalidad.

En último término, nos proponemos poder llegar a analizar las funciones mentales superiores expresadas como coordinación activada de neuronas en diversas estructuras del cerebro. También deberían poderse identificar las células que transmiten la actividad de tales estructuras.

Durante muchos años la comprensión del modo de operar del cerebro tropezó con la falsa idea de que la memoria era una entidad singular, localizada en una estructura o posición determinada. A partir de los años cincuenta, se ha venido admitiendo gradualmente que la memoria está constituida por múltiples componentes dispuestos en torno de una red distribuida de neuronas. Según la concepción actual, la memoria asociativa adquiere hechos y cifras y los retiene en un almacenamiento a largo plazo, pero estos conocimientos no serán de utilidad a menos que se pueda acceder a ellos y rememorarlos con el fin de influir sobre el comportamiento inmediato.

La memoria funcional complementa a la memoria asociativa al sostener la activación y almacenamiento a corto plazo de información simbólica, así como al permitir la manipulación de esta información. Una actividad simple que involucra la memoria funcional es la operación de acarreo en aritmética elemental, que requiere almacenar temporalmente una secuencia de números y retener en la mente el resultado de una suma mientras se calcula la siguiente. Otros ejemplos más complejos podrían ser planear un movimiento de ajedrez o construir una frase. En los seres humanos, la memoria funcional se considera fundamental para la comprensión del lenguaje, el aprendizaje y el razonamiento.

Por numerosos caminos se demuestra que las operaciones de la memoria funcional se realizan en la región de los lóbulos prefrontales de la corteza cerebral. (La corteza es una capa externa de neuronas de la llamada materia gris que rodea el cerebro.) La determinación de esta estructura como centro de la memoria funcional se apoya, sobre todo, en las observaciones de los efectos producidos por las lesiones de la parte prefrontal de los hemisferios; los pacientes con el lóbulo frontal dañado presentan graves limitaciones en el uso del conocimiento para guiarse en la vida ordinaria, sin que ello obste para que conserven un almacén completo de información y sigan puntuando al alza en las pruebas de inteligencia.

Si bien alcanzan un desarrollo más completo en los seres humanos, ciertos elementos de la memoria funcional existen en otros animales, especialmente en primates. Para apreciar la memoria funcional de los monos se utilizan las pruebas de respuesta retardada, que evalúan la capacidad de reacción de un organismo ante distintas situaciones basada en representaciones almacenadas o interiorizadas, y no en la información presentada entonces por el entorno. En la prueba de respuesta retardada prototípica, un animal recibe un estímulo visual o auditivo breve, que después se oculta o se retira. Transcurridos algunos segundos, al animal se le envía una señal que le hace responder a la posición en la que había aparecido el estímulo. Si su respuesta es correcta, se le recompensa con alimento o zumo.

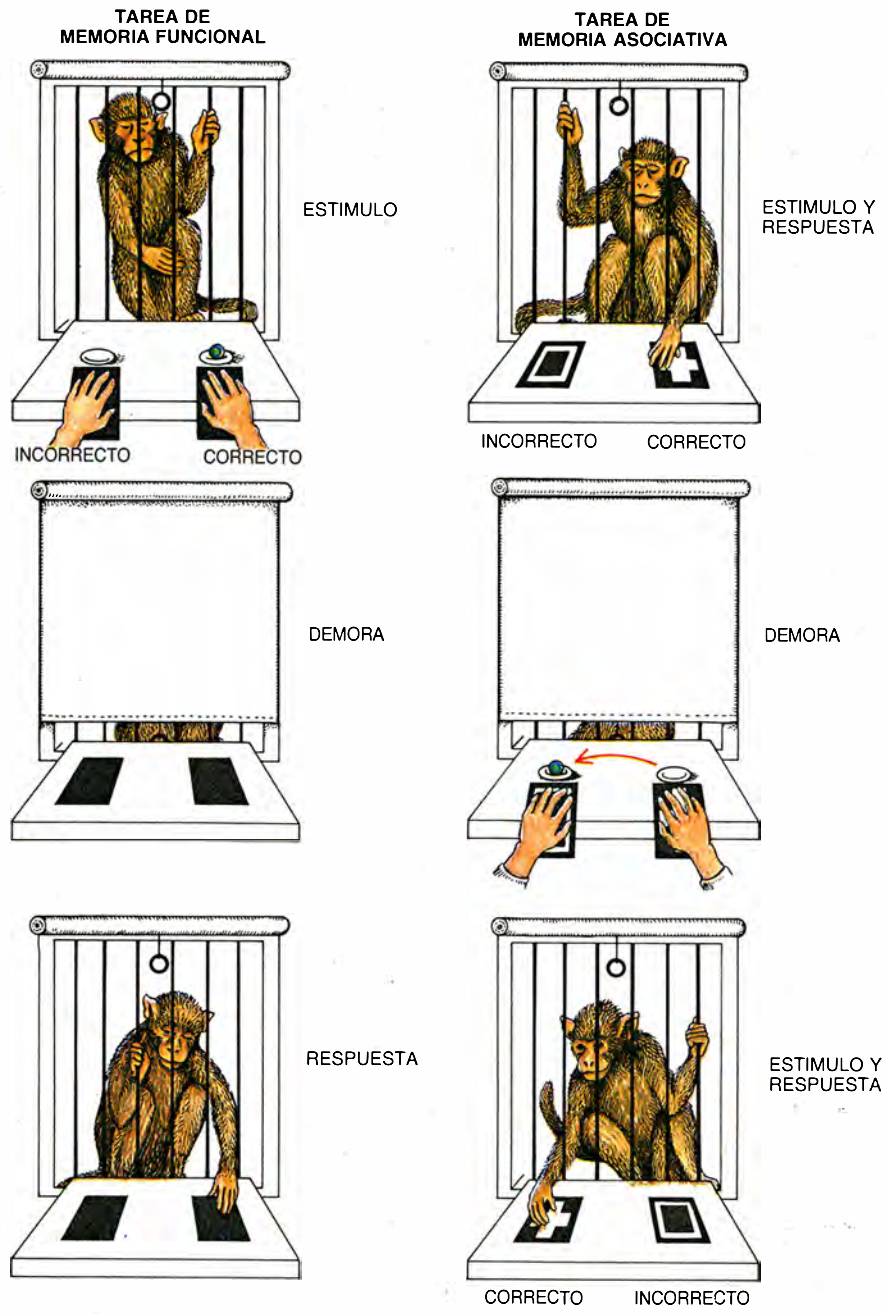
Las pruebas de respuesta retardada ponen en juego procesos de memoria funcional: el animal debe retener la memoria de la posición del estímulo durante el período de la demora y, al final de ésta, la respuesta adecuada viene indicada no por estímulos externos sino por la memoria de lo que el sujeto vio en la prueba anterior. Además, la respuesta correcta puede variar de una prueba a la siguiente, dependiendo de la nueva

1. GRACIAS A LA MEMORIA FUNCIONAL, el hombre recupera información simbólica almacenada, como los movimientos del arco y de los dedos de una pieza musical memorizada; le permite, asimismo, traducir esta información en un conjunto controlado de actividades motoras. Los estudios del procesamiento de información, más simple, en los primates, están revelando la estructura de la memoria funcional.

PATRICIA S. GOLDMAN-RAKIC ha dedicado su carrera académica a estudiar la neurobiología de la memoria y la cognición. En 1963 se doctoró por la Universidad de California en Los Angeles. En 1979 se trasladó a la facultad de medicina de la Universidad de Yale, donde enseña neurología.

información que cada vez se presente al sujeto. En las tareas de memoria funcional, como en toda actividad humana, las respuestas están guiadas por la memoria más que por la información sensorial inmediata, y dependen de una constante actualización de la información pertinente.

Las pruebas antes descritas se asemejan mucho a la de permanencia del objeto, elaborada a principios de siglo por el psicólogo infantil Jean Piaget, que suele utilizarse para comprobar el desarrollo cognitivo de los pequeños. Se le muestran al niño dos cajas, una de las cuales tiene un juguete; se cierran las cajas. Tras una breve pausa, durante la cual deliberadamente se distrae al niño, se le pide que señale la caja que encierra al juguete; en cuanto ha acertado en varias respuestas consecutivas, se coloca el juguete en la otra caja sin que el niño deje de mirar. El experimentador prosigue las pruebas para ver si el niño modifica su respuesta en consonancia con la información actualizada.



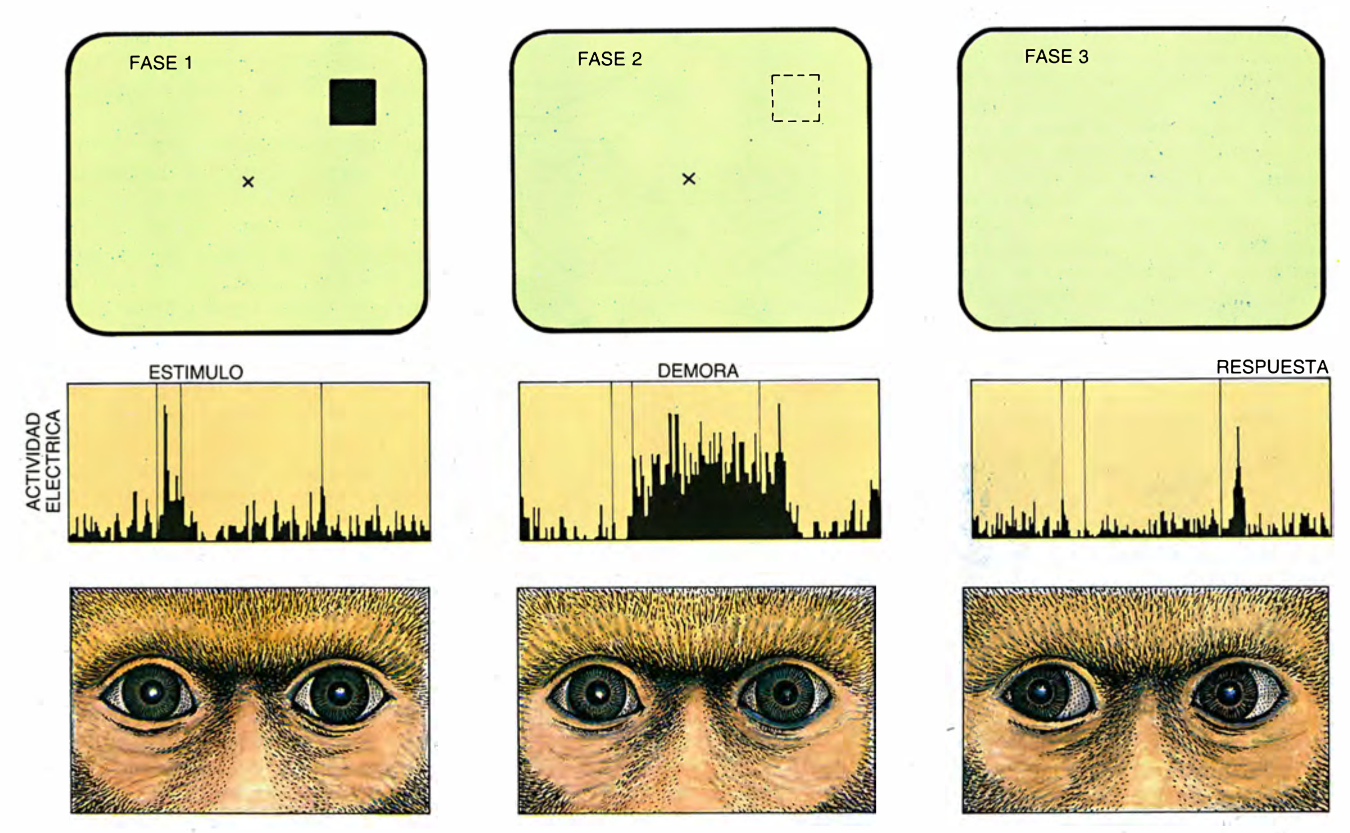
2. LAS TAREAS MEMORISTICAS ayudan a conocer el funcionamiento de la mente. En el experimento típico sobre memoria funcional (*izquierda*), se expone brevemente ante el mono un objeto estímulo (un bocado de comida), que sólo podrá tomar pasado cierto tiempo. De una a otra prueba se varía al azar el sitio de la comida, de manera que cada respuesta prueba la retención a corto plazo de información visual y espacial. Una tarea de memoria asociativa (*derecha*) sigue un modelo uniforme durante todo el proceso, y en ella el signo más siempre indica la respuesta correcta: la tarea mide, pues, la capacidad del animal de retener reglas a largo plazo.

Se ha demostrado que el resultado logrado en la prueba de permanencia del objeto, así como la capacidad de realizar actividades de respuesta retardada, depende del grado de madurez de la corteza prefrontal del sujeto. Por debajo de los ocho meses de edad, cuando la corteza todavía no ha adquirido la complejidad del adulto, el comportamiento infantil en estas actividades es deficiente, como el de los monos a los que se haya extirpado las regiones prefrontales. En ambos casos, las respuestas del sujeto son guiadas por hábitos y reflejos, y no por principios representacionales. Los niños y los monos con el cerebro dañado tienden a repetir la respuesta en la que se les acaba de insistir —por ejemplo, escoger la caja de la derecha, aun después de haber visto que el juguete se ha pasado a la caja de la izquierda—, en vez de modificarla para que concuerde con la información recién presentada. Ambos actúan entonces como si "fuera de la vista" equivaliera a "fuera de la mente".

Un comportamiento tal implica que el mecanismo que guía la conducta a través del conocimiento representacional ha quedado destrozado en los monos afectados de lesiones prefrontales y no se ha desarrollado todavía en los niños. Para respaldar esa hipótesis he examinado, junto con Jean-Pierre Bourgeois y Pasko Rakic, el ritmo de formación de las conexiones neurales en la corteza prefrontal de los monos jóvenes.

El momento de más rápida formación de sinapsis en la región prefrontal de los animales se da cuando éstos tienen aproximadamente de dos a cuatro meses, la misma edad a la que los monos adquieren la capacidad de realizar tareas de respuesta retardada. El concepto de que un objeto persiste en el espacio y en el tiempo, aun cuando no esté a la vista, y, en términos más generales, la capacidad para formar conceptos abstractos, puede depender de una fundamental aptitud para almacenar representaciones del mundo exterior y para responder a estas representaciones, aunque los objetos reales no estén presentes.

Los estudios que se acaban de describir suscitaron la seductora posibilidad de identificar de manera más precisa las estructuras cerebrales



3. ENSAYO DE RESPUESTA RETARDADA para estudiar la memória funcional. Mientras el mono fija su mirada en un punto central, aparece un objeto en la pantalla (*izquierda*) y se desvanece luego. Durante una demora de varios segundos, el mono memoriza ese punto "en su mente" (*centro*). Cuando el punto central desaparece, mira hacia donde apareció el objeto (*derecha*). Las medidas de la actividad eléctrica revelan que ciertas neuronas de la corteza prefrontal reaccionan ante la aparición del objeto, otras guardan la memoria de éste y unas terceras se activan en preparación de la respuesta motora.

que se asocian a las actividades de respuesta retardada y a la memoria representacional. Gran parte del progreso hacia tal objetivo procede de experimentos en los que se observa la actividad eléctrica en neuronas individuales de la corteza prefrontal de monos mientras éstos realizan tareas que dependen de habilidades de respuesta retardada específicas.

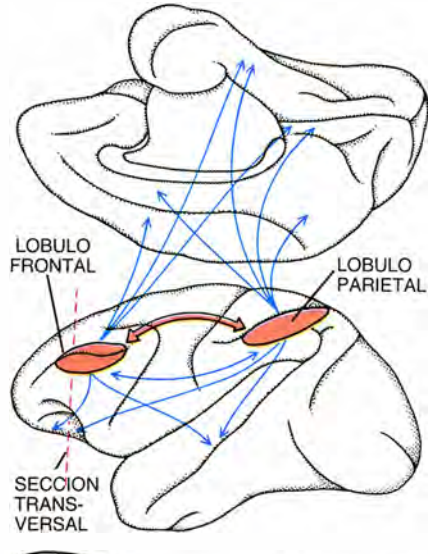
Joaquín M. Fuster, Kisou Kubota e Hiroaki Niki realizaron los primeros experimentos de comportamiento de neuronas individuales en la corteza prefrontal. Para ello, introdujeron finos electrodos en la corteza prefrontal de una serie de monos adiestrados en acometer sencillas tareas de respuesta retardada; registraron después la actividad neuronal de los mismos en relación con el desarrollo de la tarea. Así apareció toda una gama de respuestas entre las neuronas de la corteza prefrontal: unas células incrementaban su actividad eléctrica cuando se presentaba la información; otras se activaban durante el período de demora, cuando los animales estaban recordando la información, y un tercer grupo de neuronas respondió con mayor intensidad cuando los animales iniciaron su respuesta motora.

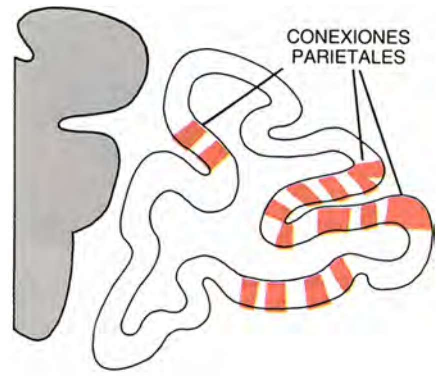
En Yale, Shintaro Funahashi, Charles J. Bruce y yo hemos empleado la técnica de la neurona individual en conjunción con un experimento de respuesta retardada que pone a prueba la memoria espacial. En nuestro experimento, se comienza por adiestrar a un mono a que fije su mirada en un punto ubicado en el centro de una pantalla de televisión. Aparece luego brevemente un estímulo visual, un cuadradito, en una de ocho posibles localizaciones en la pantalla, y se extingue. Tras una demora de tres a seis segundos, la luz central, o punto de fijación, se apaga, y ello impulsa al animal a dirigir sus ojos al lugar donde percibió el estímulo antes de dicha demora. Si acierta en la respuesta, recibe en premio un sorbo de zumo de uva. Puesto que la mirada del animal está centrada en el punto de fijación, cada estímulo activa un conjunto específico de células retinianas, células que a su vez excitan sólo un determinado subconjunto de las rutas visuales del cerebro.

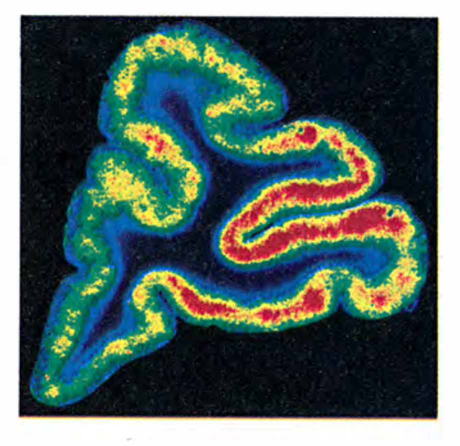
Mediante el experimento del movimiento ocular hemos demostrado que ciertas neuronas de la corteza prefrontal poseen lo que denominamos "campos de memoria": cuando desaparece de la vista el objeto de atención, hay una neurona prefrontal individual que pasa a estado activo, produciendo señales eléctricas a más del doble del ritmo basal. Dicha neurona permanece activa hasta el final del período de demora, cuando el animal emite su respuesta. Es siempre una determinada neurona la que codifica una misma localización visual: ciertas neuronas, por ejemplo, se activan sólo ante estímulos situados en la posición correspondiente a las nueve en punto en la pantalla y no responden a los que aparezcan en zonas distintas del campo visual del mono. Otras neuronas codifican otras localizaciones del objeto en la memoria funcional.

Las neuronas capaces de retener las coordenadas visuales y espaciales de un estímulo —en otras palabras, de guardar su localización "en la mente" una vez que ha desaparecido— se presentan organizadas conjuntamente en una zona específica de la corteza prefrontal; tales neuronas constituyen el núcleo del sistema espacial de la memoria funcional. Si desfallece la actividad de una o varias de ellas durante el período de demora (cuando se distrae al mono, por ejemplo), el animal cometerá probablemente un error.

4. CONEXION NEURONAL de la corteza prefrontal con los sistemas sensorial, límbico y motor en el cerebro de un mono (*arriba*). Las proyecciones neurales desde el lóbulo parietal hacia la corteza prefrontal siguen un patrón modular, tal como se advierte en esta sección transversal frontal (*centro*). Mediante trazadores radiactivos se aprecia la actividad metabólica en una sección transversal frontal que realiza una tarea de respuesta retardada (*abajo*). La distribución de la actividad se ajusta estrechamente a las conexiones anatómicas.







La activación de las neuronas prefrontales durante el período de demora de una tarea de respuesta retardada no depende ni de la presencia de un estímulo externo ni de la ejecución de una respuesta. La actividad neural corresponde, en cambio, a un episodio mental que se interpone entre el estímulo y la respuesta. Los monos con la corteza prefrontal lesionada no tienen dificultad en mover sus ojos hacia un estímulo visible o en extender su mano hacia un objeto deseado, pero no pueden encauzar esas respuestas motoras recordando estímulos y objetos que han desaparecido de su vista.

Puesto que la corteza prefrontal opera de intermediario entre la memoria y la acción, cabe imaginar que una lesión en dicha región podría preservar el conocimiento sobre el mundo externo, destruyendo sin embargo la capacidad del organismo para traer a la mente este conocimiento almacenado y utilizarlo. En efecto, los mismos monos con lesiones de la corteza prefrontal inducidas que seres humanos con daño parecido se muestran capacitados para aprender tareas de discriminación sensorial. Todas las formas de aprendizaje asociativo, o a largo plazo, se conservan mientras el sujeto pueda todavía encontrar los estímulos ambientales familiares asociados con determinadas consecuencias y expectativas.

A lo largo de los últimos diez años, el refinamiento de las técnicas empleadas en anatomía cerebral dibuja un cuadro preciso de la conexión de la corteza prefrontal con los centros de control sensoriales y motores. Algunos neurólogos reseñan el papel decisivo desempeñado por la corteza próxima al surco principal, una cisura profunda de la corteza prefrontal, en las funciones visuales y espaciales de la memoria funcional. He centrado mi investigación en esta región particular, en la creencia de que el análisis neurobiológico de una subdivisión importante de la corteza prefrontal puede servir como punto de partida para el estudio de otras subdivisiones, y así ayudar a abrir el camino hacia el desarrollo de una teoría unificada de la función del córtex prefrontal entero.

El estudio de las vinculaciones neuronales directas e indirectas en el cerebro revela que la corteza prefrontal forma parte de una compleja red de conexiones recíprocas entre el surco principal y las grandes áreas sensoriales, límbicas y premotoras de la corteza cerebral. Esta red parece estar dedicada al procesamiento de la información espacial; su estructura sigue probablemente el mismo plan básico que otras redes organizadas de manera similar, sustentadas en múltiples partes del cerebro y especializadas en otras funciones cognitivas: reconocimiento de objetos, producción y comprensión del lenguaje, y razonamiento matemático, por ejemplo.

Los experimentos de respuesta retardada demuestran que las neuronas del surco principal son sensibles a la localización específica de los estímulos visuales, razón por la cual estas neuronas deben tener acceso a la información visual y espacial que se origine en otras partes del cerebro. El surco principal recibe, en efecto, señales de la corteza parietal posterior, donde el cerebro procesa la visión espacial. A través de estudios clínicos se ha demostrado que la lesión de la corteza parietal en los seres humanos produce negligencia espacial, pérdida de la consciencia del cuerpo y de su relación con los objetos del mundo exterior.

Dado que la memoria funcional depende de tener acceso a información almacenada en la memoria a largo plazo y de poder transportar tal información a la mente, se podría presumir que el surco principal se relaciona también con el hipocampo, la estructura que controla la memoria asociativa, o memoria aprendida. Se han empleado aminoácidos radiactivos para seguir la traza de las conexiones directas entre surco principal e hipocampo.

Mi colega de Yale Harriet Friedman y yo hemos recurrido a la autoradiografía para medir el metabolismo del cerebro. Y hemos demostrado que el hipocampo y las principales áreas surcales de la corteza suelen estar en actividad simultáneamente durante las pruebas de respuesta retardada. Creo que el papel principal del hipocampo estriba en consolidar nuevas asociaciones, mientras que la corteza prefrontal se ocupa de extraer del almacenamiento a largo plazo, situado en otras partes del cerebro, los productos de este aprendizaje asociativo (hechos y normas) que hayan de utilizarse en la tarea inmediata.

Una versión particularmente útil de la autorradiografía, el denominado método de la desoxiglucosa-2, ha posibilitado la observación directa de las partes del cerebro que se activan durante tareas específicas. En esta técnica, se inyecta a los animales desoxiglucosa-2, molécula químicamente idéntica a la glucosa, el azúcar que consumen las células para obtener energía. Cuanto más activa es una célula, más desoxiglucosa-2 absorbe; mas, a diferencia de la glucosa, aquélla no puede ser degradada por la actividad metabólica y, por tanto, se acumula en la célula. Solo-

koff utiliza una versión radiactiva del compuesto. La concentración de radiactividad en cada parte del cerebro resulta, pues, directamente proporcional a la actividad desarrollada allí por las células.

Para nuestra línea de trabajo, se aplica una inyección intravenosa de desoxiglucosa-2 radiactiva a un mono adiestrado en realizar tareas de respuesta retardada. Terminada su tarea, el animal es sacrificado y se secciona su cerebro en finísimos cortes que se colocan sobre película fotográfica. La radiactividad oscurece entonces la película, de tal modo que cada exposición viene a ser una instantánea de la actividad de las células en determinada lámina del cerebro.

La corteza prefrontal, así como muchas de las zonas con las que está conectada (por ejemplo, el hipocampo, la porción basal de la corteza parietal y el tálamo), exhiben un nivel elevado de actividad metabólica durante la realización de respuestas retardadas. Estas zonas son menos activas cuando el mono realiza tareas de memoria asociativa que no dependen de una actualización rápida, a corto plazo, de la información.

Los resultados anteriores confirman los estudios anatómicos de las conexiones entre la corteza prefrontal y otras partes del cerebro, y todavía son más de destacar por revelar el grado en que intervienen diversas regiones cerebrales en ciertas tareas específicas de la memoria. Los estudios también sugieren de qué modo la corteza prefontal organiza los numerosos tipos de información que han de inundarle. Las pautas de actividad cerebral aparecen definidas según las tareas evoquen memorias de localización o de atributos de objetos.

En mi opinión, la corteza prefrontal se divide en múltiples dominios de memoria, cada uno de ellos especializado en codificar un tipo distinto de información, verbigracia, la ubicación y características de los objetos (color, tamaño y forma); en los humanos, además, codificarían el conocimiento semántico y matemático. Fraser Wilson y James Skelly, de mi laboratorio de Yale, han comenzado a definir un área situada debajo del surco principal en los monos, donde las neuronas responden a atributos complejos de objetos más que a su localización. En ese orden, han encontrado neuronas que incrementan su tasa de activación cuando el mono recuerda un círculo rojo, pero no cuando evoca la memoria de un cuadrado verde.

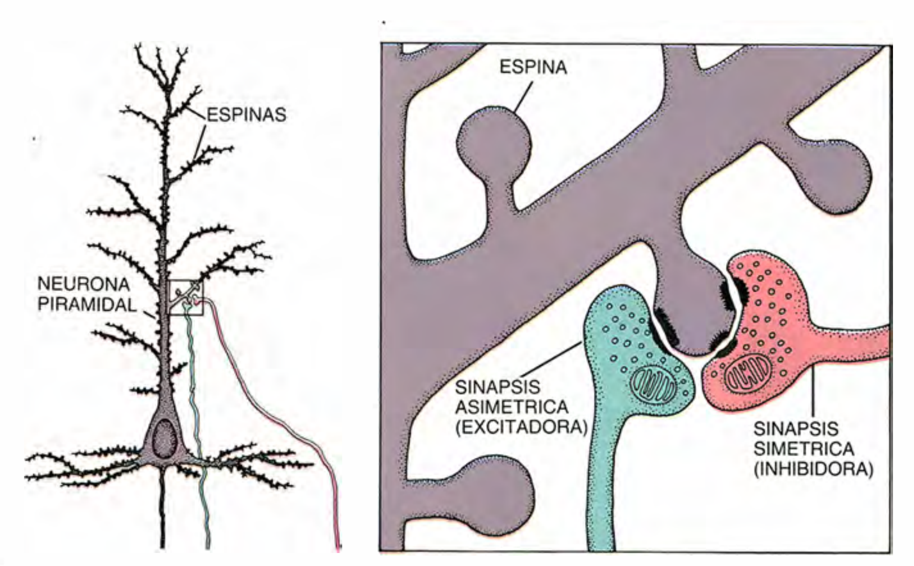
Se va generalizando el uso de técnicas de imagen no agresivas para observar las pautas de activación en el cerebro humano e identificar las neuronas implicadas en tareas mentales específicas. La tomografía de emisión de positrones (TEP) se parece a la autorradiografía en cuanto que se aplica al sujeto un compuesto radiactivo que expone los cambios en el flujo sanguíneo a una región dada del cerebro, con lo que indirectamente deja al descubierto el grado de actividad metabólica de dicha región. Podemos también registrar la actividad cerebral humana midiendo los variables potenciales eléctricos en el cuero cabelludo que responden a la estimulación sensorial controlada, procedimiento que se denomina electroencefalografía (EEG). Ni las exploraciones TEP ni los electroencefalogramas pueden proporcionar nada que se aproxime a la resolución que alcanzan los estudios con desoxiglucosa-2 en animales, pero son instrumentos insustituibles para observar el cerebro humano durante la actividad mental.

En el Hospital Hammersmith de Londres y en la Universidad de Washington se llevaron a cabo estudios de TEP consistentes en examinar la realización de tareas que exigían retener mentalmente listas de palabras recién presentadas. Otro experimento de TEP por el grupo de la Universidad de Washington requería que los sujetos generaran un verbo apropiado para acompañar al nombre que fugazmente veían escrito en una tarjeta. Los participantes en las tres pruebas exhibieron una mayor actividad neuronal en la corteza prefrontal mientras realizaban sus tareas, en las que siempre intervenía la memoria funcional.

En una experiencia complementaria, Robert T. Knight examinó electroencefalogramas de pacientes con lóbulos frontales lesionados, y les pidió realizar tareas que dependían de la comparación de estímulos auditivos actuales con otros presentados poco antes, para detectar si eran o no diferentes. Dichos pacientes mostraron pautas de actividad eléctrica muy distintas de las manifestadas por los sujetos sanos que ejecutaban la misma tarea, señal de que los afectados no almacenan la información reciente en la memoria del mismo modo que las personas normales.

En cierta prueba, se sometió a los sujetos a patrones uniformes de tonos bajos y altos y a estímulos auditivos ocasionales e inesperados. Las personas sanas desarrollaron potenciales eléctricos positivos en la corteza al cabo de un tercio de segundo de oír el sonido anómalo, y en cambio no mostraron tal respuesta los afectados por lesiones en la corteza prefrontal, si bien reaccionaban normalmente a los tonos familiares de fondo. Estos datos guardan coherencia con la idea de una corteza prefrontal que almacena temporalmente información, con respecto a la cual se juzgan los estímulos actuales.

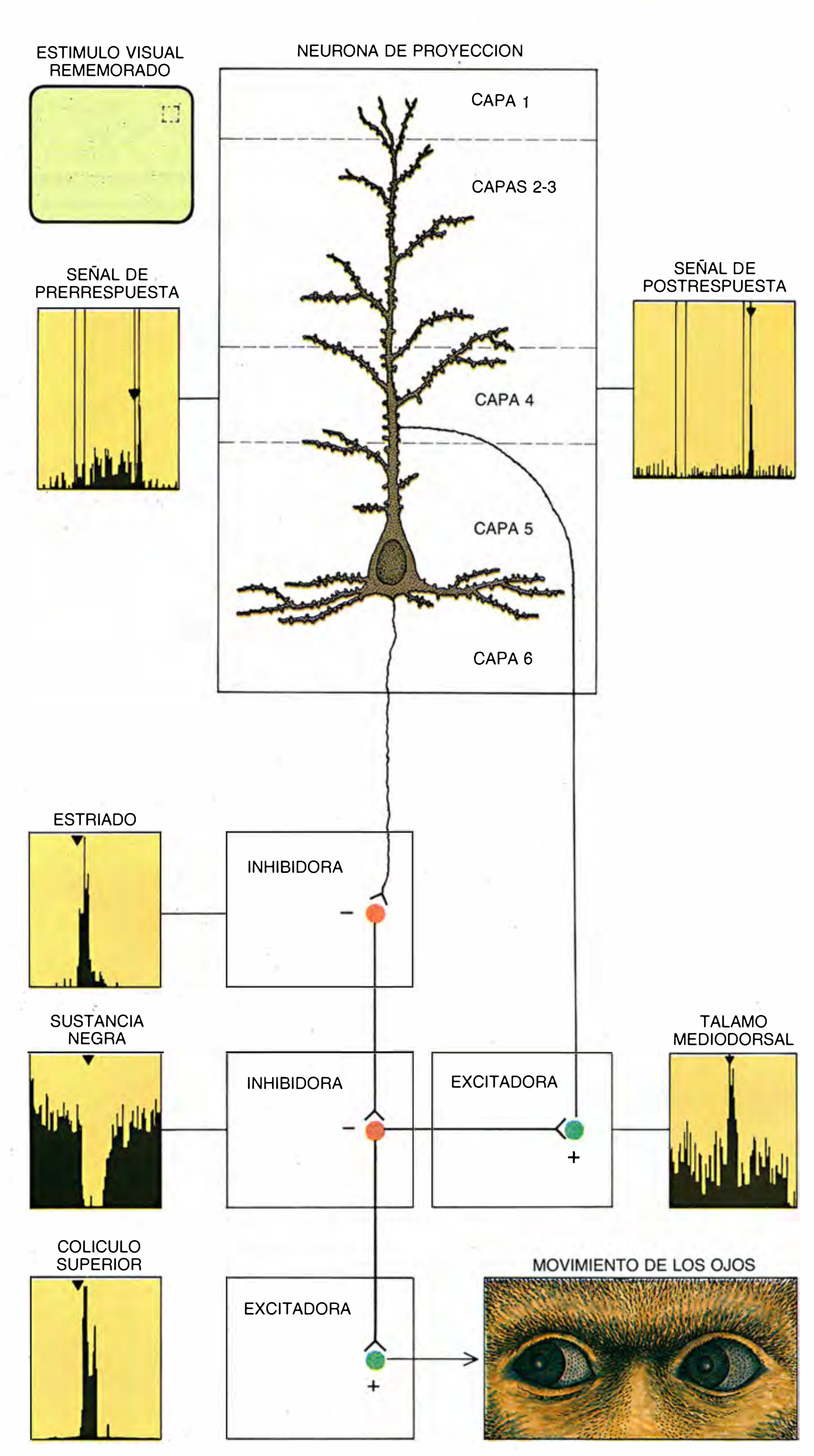
La función última de las neuronas de la corteza prefrontal es la de excitar o inhibir la actividad en otras partes del cerebro. De este modo, la información procesada en el surco principal puede dirigir las neuronas de los centros motores, que a su vez gobiernan los movimientos de los ojos,



5. NEURONA PIRAMIDAL (*izquierda*) de la corteza prefrontal. Modula las señales que entran en la corteza prefrontal y las que salen del mismo. La neurona posee miles de espinas, proyecciones bulbosas donde se producen las sinapsis. Las distintas morfologías de las sinapsis dependen de que sean excitadoras o inhibidoras (*derecha*). Las conexiones sinápticas de la corteza que contienen dopamina son inhibidoras.

la boca, las manos y otras partes del cuerpo. Los estudios del cerebro entero cuentan sólo una parte de la historia; para comprender en detalle cómo entran las señales en la corteza prefrontal y salen de ella, debe escudriñarse el cerebro a escala celular.

Observada a través del microscopio, la corteza cerebral aparece dividida en seis capas de composición y densidad celular variable; las células de cada capa establecen su propio conjunto de conexiones dentro del cerebro. Cierta línea celular, que reside en la quinta capa de la corteza, se proyecta hacia zonas situadas allende la misma, hasta el núcleo caudado y el putamen (que regulan diversas actividades motoras) y el colículo superior, que específicamente procesa las funciones motoras visuales. Las neuronas de la sexta capa de la corteza cerebral se proyectan hacia el tálamo, a través del cual viaja la información sensorial procedente de la periferia del cerebro para alcanzar la corteza.



6. FLUJO DE SEÑALES NEURALES operante en la producción de un movimiento de los ojos guiado por la memoria. Una neurona de la quinta capa de la corteza prefrontal transmite señales a lo largo de una cadena de neuronas en el estriado, la sustancia negra y el colículo superior, donde promueven las respuestas motoras del ojo. Los impulsos procedentes de la sustancia negra viajan al tálamo mediodorsal y vuelven a la corteza: es la señal de que se ha realizado la respuesta motora y de que la neurona prefrontal regrese a un nivel de actividad basal. Los gráficos muestran la actividad eléctrica neuronal; los triángulos invertidos indican la transmisión, casi instantánea, de las señales.

Probablemente, la corteza prefrontal no puede desencadenar, por sí sola, ninguna respuesta motora. Pero sí podría regular el comportamiento motor al iniciar, programar, suministrar y cancelar órdenes que se emiten a las estructuras cerebrales de intervención directa en el gobierno del movimiento muscular; tales órdenes se transmiten a través de un complejo conjunto de rutas químicas del cerebro. Los neurólogos y los bioquímicos pugnan por conocer mejor esas sustancias químicas y su forma de regular el funcionamiento del cerebro.

Anne Marie Thierry y Jacques Glowinski, del Collège de France en París, Brigitte Berger, del Hospital de la Pitié Salpêtrière, también en París, y Tomas Hökfelt, del Instituto Karolinska de Estocolmo, entre otros estudiosos del cerebro de roedores, han descubierto que la corteza prefrontal abunda en catecolaminas, una familia de compuestos que preparan el cuerpo para una situación de tensión. Las catecolaminas ejercen también funciones de neurotransmisores, y envían, por tanto, impulsos nerviosos. En mi laboratorio hemos comprobado una riqueza similar de catecolaminas en la corteza prefrontal de primates. La dopamina, una de las catecolaminas mejor conocidas, regula la reacción de las neuronas ante los estímulos y parece desempeñar un papel central en la esquizofrenia.

Se van acumulando pruebas que sitúan a la dopamina entre los principales compuestos químicos que re-

gulan la actividad celular asociada a la memoria funcional. La caída de concentración de dopamina en la corteza prefrontal provoca mermas en la memoria funcional similares a las producidas por lesiones en la región del surco principal de la corteza prefrontal. Así, los monos viejos cuya corteza prefrontal es deficiente en dopamina y noradrenalina (molécula emparentada con la adrenalina) tienen rendimientos muy pobres en las pruebas de respuesta retardada; pero si les inyectamos los neurotransmisores mencionados, se restablece su función mnémica, y en las pruebas dan casi el mismo resultado que los monos más jóvenes y sanos.

Nos ha interesado conocer qué células responden a la dopamina y de qué manera afectan a la memoria funcional. Durante los últimos años hemos venido sumando pruebas que demuestran la extraordinaria riqueza en receptores D1 que poseen las neuronas de determinadas capas de la corteza cerebral; los D1 constituyen uno de los lugares químicos donde la dopamina se une a una célula. Las neuronas abundantes en receptores D1 son las que se proyectan hacia el tálamo, la estructura cerebral que retransmite información a la corteza.

Csaba Leranth, John Smiley y F. Mark Williams, de Yale, están investigando las estructuras celulares que facultan a la dopamina para modular las respuestas a los estímulos sensoriales en la corteza cerebral. Se sirven de un anticuerpo desarrollado por Michel Geffard para marcar las neuronas y sus axones que contienen dopamina; así identificadas esas células, las observan en un microscopio electrónico. El grupo ha visto, en particular, los puntos de contacto entre las células que liberan dopamina y las espinas neuríticas, mínimas protuberancias por donde el soma celular recibe señales aferentes. Los iones calcio pueden penetrar en las espinas y activar los mecanismos celulares involucrados en el procesamiento de información y en la modulación de respuestas neuronales.

En la mayoría de los casos, las células liberadoras de dopamina establecen contacto simétrico con las espinas (es decir, las proyecciones celulares a cada lado de la hendidura sináptica muestran aproximadamente la misma densidad). Se supone que tales contactos simétricos ejercen un efecto inhibidor: cuando se activa la terminación postsináptica, se amortigua la actividad eléctrica espontánea, normal, de la célula. Un número alto de espinas de las células piramidales —la principal clase de neuronas que emerge de la corteza— recibe contactos asimétricos de los axones de otra célula cuyo punto de origen no se ha identificado todavía, si bien se cree que transporta señales procedentes de otras zonas corticales. El efecto de estos contactos asimétricos es probablemente el opuesto, es decir, excitador.

Las células piramidales reciben las principales señales sensoriales o de información que llegan a la corteza cerebral. La red de sinapsis excitadoras e inhibidoras que ha observado el grupo de Yale ofrece un mecanismo en cuya virtud la dopamina alteraría la manera en que responden diversas clases de neuronas piramidales con el fin de integrar tales señales a través de los millares de espinas de sus dendritas. La dopamina podría así regular la salida total de información de la corteza. Los análisis venideros de las interacciones físicas y químicas entre las células piramidales y otras neuronas de la corteza cerebral habrán de dilucidar de qué modo influyen sobre la cognición la dopamina y otros neurotransmisores al estimular o reprimir las respuestas celulares de las neuronas corticales.

La investigación de los mecanismos de la corteza prefrontal comienza a revelar no sólo la operación de la mente, sino también dónde reside el fallo cuando ésta no funciona correctamente. Los médicos culpan, a la disfunción de la corteza prefrontal, de muchos trastornos neurológicos y psiquiátricos, entre ellos la enfermedad de Parkinson y la esquizofrenia. Los atributos mentales anormales vinculados a esta última se asemejan mucho a los causados por lesiones físicas en la corteza prefrontal: perturbaciones del pensamiento, pérdidas intermitentes de atención, respuestas emocionales inapropiadas o aplanadas, y falta de iniciativa, planes y objetivos. Los esquizofrénicos, como los pacientes que sufren lesiones en el lóbulo frontal y los monos afectados de heridas en el lóbulo prefrontal, conservan una capacidad normal para actos o hábitos rutinarios, pero muestran un comportamiento incoherente y desorganizado cuando intentan realizar tareas que implican información simbólica o verbal.

Los estudios del flujo sanguíneo cerebral realizados por David H. Ingvar, del Hospital Universitario de Lund, y por Daniel R. Weinberger, Karen F. Berman y otros, del Instituto Nacional de Salud Mental, así como las mediciones del metabolismo cerebral local efectuadas por Monte S. Buchsbaum, de la Universidad de California en Irvine, muestran que los esquizofrénicos tienen un flujo sanguíneo inferior al promedio en su corteza prefrontal, indicio de una menor actividad en dicha zona. Tales sujetos suelen padecer un deterioro de su capacidad de movimiento ocular para seguir y prolongar las trayectorias de avance de blancos móviles, lo cual es una prueba más de que el trastorno implica un funcionamiento defectuoso de una parte posterior de la corteza prefrontal, allá donde se localizan los centros del movimiento ocular que intervienen en el seguimiento predictivo.

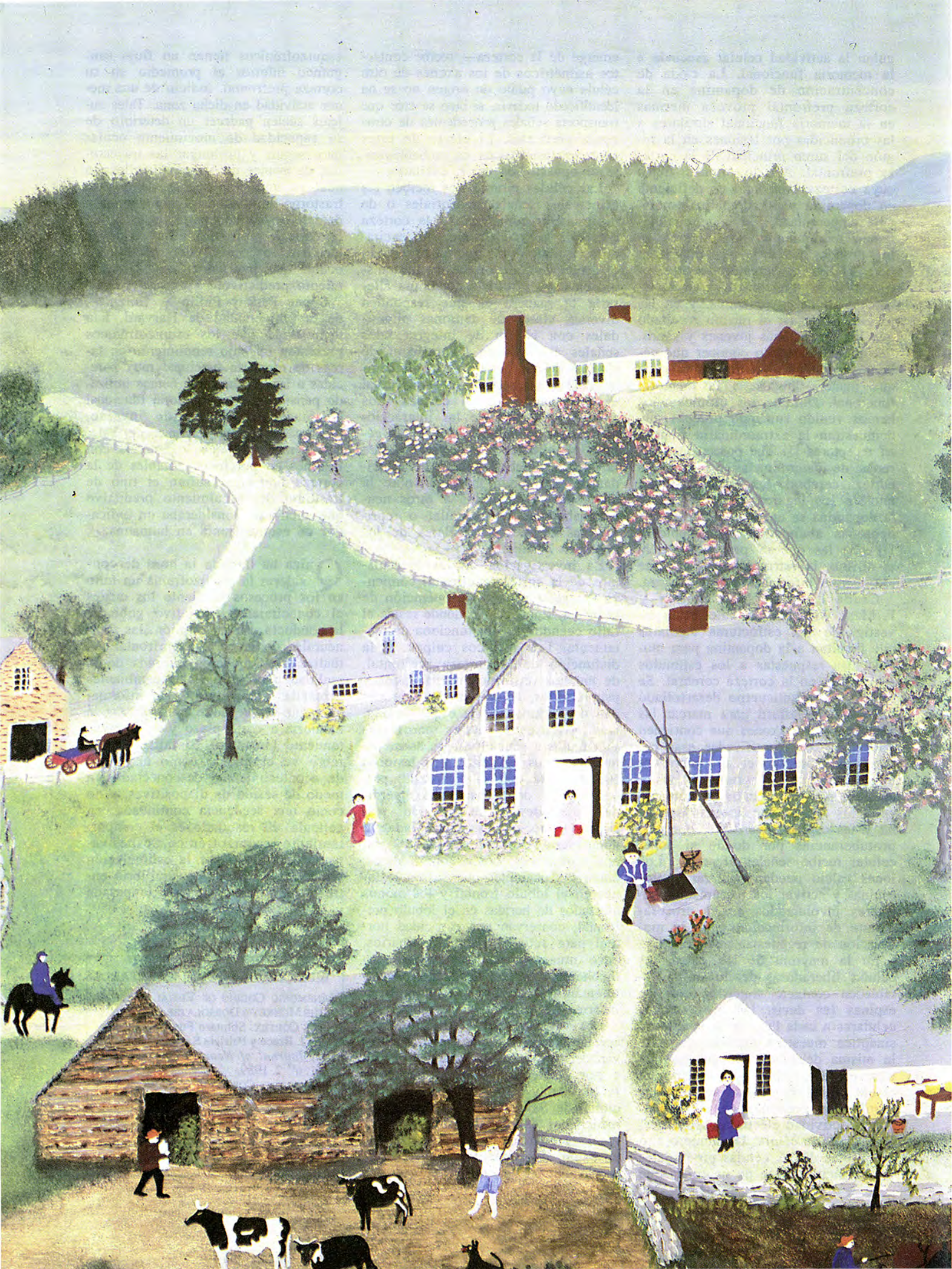
Sohee Park y Philip S. Holzman, de la Universidad de Harvard, han demostrado que los esquizofrénicos presentan un bajo rendimiento en tareas de memoria funcional muy parecidas a las que nosotros hemos utilizado para estudiar la memoria funcional en macacos. En sentido inverso, Martha MacAvoy y Bruce, de Yale, han demostrado que los monos con lesiones en porciones notables de la corteza prefrontal sufren el tipo de trastorno del seguimiento predictivo que antaño se consideraba un indicador de esquizofrenia en humanos.

Quizá ha llegado la hora de considerar la esquizofrenia un fallo en los procesos mediante los cuales el conocimiento figurativo gobierna la conducta. En mi opinión, las rutas neurales de la corteza prefrontal actualizan los modelos internos de la realidad para reflejar las cambiantes demandas ambientales y la información que va llegando, guiando así la memoria a corto plazo y el comportamiento inmediato. Si fallan, el cerebro ve el mundo como una serie de acontecimientos desconectados, a modo de sesión de diapositivas, y no como una secuencia continuada, en película. El resultado es el comportamiento esquizofrénico, excesivamente dominado por la estimulación inmediata y no por un equilibrio entre la información actual, la pasada y la interiorizada.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

MNEMONIC CODING OF VISUAL SPACE IN THE MONKEY'S DORSOLATERAL PREFRONTAL CORTEX. Shintaro Funahashi, Charles J. Bruce y Patricia S. Goldman-Rakic en *Journal of Neurophysiology*, vol. 61, nº 2. 1989.

PREFRONTAL CORTICAL DYSFUNCTION IN SCHIZOPHRENIA: THE RELEVANCE OF WORKING MEMORY. Patricia S. Goldman-Rakic en *Psychopathology and the Brain*. Editado por Bernard J. Carroll y James E. Barrett. Raven Press. 1991.



Cerebro de varón y cerebro de mujer

Las variaciones cognitivas de uno a otro sexo reflejan diferentes influencias hormonales sobre el desarrollo del cerebro. Comprender estas diferencias y sus causas ayudará a penetrar en la organización del cerebro

Doreen Kimura

La mujer y el hombre no sólo difieren en atributos físicos y función reproductora, sino también en la manera de resolver problemas intelectuales. Se ha considerado elegante insistir en que estas últimas diferencias son mínimas y que obedecen a la diversa experiencia habida durante el desarrollo. Pero la verdad es que las pruebas recogidas denuncian que las hormonas sexuales condicionan la organización del cerebro en una etapa precoz de la vida; y así, desde los comienzos, el ambiente actúa sobre cerebros que presentan un sistema de ordenación distinto según se trate del niño o de la niña. Esa disparidad de partida hace casi imposible evaluar los efectos de la experiencia por separado de la predisposición fisiológica.

Los estudios de comportamiento, neurológicos y endocrinos han identificado los procesos que originan diferencias sexuales en el cerebro; gracias a ellos se han aclarado algunos aspectos de la base fisiológica de dicha disparidad. Además, analizando la influencia de las hormonas en la función cerebral a lo largo de la vida se aprecia que las presiones evolutivas condicionantes permiten, no obstante, cierto grado de flexibilidad en la capacidad cognitiva diferencial entre los sexos.

Las principales diferencias que marca el sexo en la función intelectual parecen residir en los modelos de capacidad y no en el nivel global de inteligencia (el coeficiente intelectual, CI). Todos somos conscientes de que las personas tienen capacidades intelectuales distintas: unas manejan muy bien las palabras, otras son hábiles en el uso de objetos —construyendo o reparando cosas, por ejemplo. Del mismo modo, dos individuos pueden tener la misma inteligencia global pero poseer modelos diferentes de capacidad.

Por término medio, los hombres realizan mejor que las mujeres determinadas tareas espaciales; en particular, las aventajan en pruebas en las que el sujeto ha de imaginarse el giro o cualquiera otra manipulación de un objeto. Son mejores que ellas en las pruebas de razonamiento matemático y en el correcto recorrido de una ruta; consiguen también mayor precisión en pruebas de habilidades motoras dirigidas a blancos, esto es, en guiar o interceptar proyectiles.

Por su parte, las mujeres tienden a superar a los hombres en velocidad perceptiva, cuando se trata de identificar rápidamente objetos emparejados. Poseen una mayor fluidez verbal, en la que se incluye la capacidad de encontrar palabras que empiecen con una letra dada o que cumplan alguna otra condición. Les ganan también en cálculo aritmético y en recordar los detalles singulares de una ruta. Además, son más rápidas en ciertas tareas manuales de precisión, como la de colocar clavijas en determinados orificios de una tabla.

Algunos han afirmado que las diferencias, por razón del sexo, en la resolución de problemas no aparecen hasta después de la pubertad. Pero he comprobado con Diane Lunn, que trabaja en mi laboratorio de la Universidad de Ontario Occidental, que los niños de tres años poseen mejor puntería que las niñas de la misma edad. Además, Neil V. Watson, cuando estaba en mi laboratorio, demostró que el tiempo dedicado a las actividades deportivas no explica el distinto comportamiento de uno y otro sexo en materia de puntería que se observa en los adultos jóvenes. Para Kimberly A. Kerns, que trabaja con Sheri A. Berenbaum en la Universidad de Chicago, las diferencias en la habilidad de rotación espacial se dan ya antes de la pubertad.

Se han estudiado sistemáticamente las diferencias en el aprendizaje de rutas por adultos en condiciones de laboratorio. En esa línea, Liisa Galea, de mi departamento, se fijó en la habilidad de un grupo de universitarios que seguían una ruta en un mapa de sobremesa. Los hombres aprendieron la ruta con menor número de intentos y cometieron menos errores que las mujeres; pero, una vez terminado el aprendizaje, éstas recordaban más hitos o detalles de la ruta que los hombres. Esos y otros resultados abonan la posibilidad de que las mujeres tiendan a usar los hitos visibles como una táctica para orientarse en la vida cotidiana. Falta por establecer las estrategias que prevalecen en el varón, si bien deben estar relacionadas con la capacidad espacial.

1. LOS CAMINOS de un paisaje como el de esta pintura, *El viejo balde de roble*, de la Abuela Moses (1860-1961), pueden ser aprendidos de forma distinta por las mujeres y los hombres. En experimentos de laboratorio se ha descubierto que las mujeres tienden a recordar hitos, como el pozo de abajo a la derecha o el árbol del cruce. Los hombres, que aprenden antes los caminos, no parecen recordar, sin embargo, con tanta facilidad los puntos de referencia, y así confían en claves espaciales, tales como distancia y dirección.

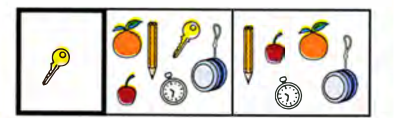
DOREEN KIMURA estudia la base neural y hormonal de la función intelectual humana. Enseña psicología en el departamento de neurología clínica de la Universidad de Ontario Occidental, y acaba de terminar un libro sobre mecanismos neuromotores de la comunicación.

Problemas que resuelven mejor las mujeres

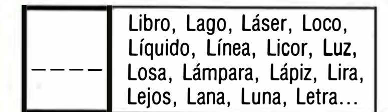
Las mujeres superan a los hombres en las pruebas de velocidad perceptiva, en las que se han de identificar rápidamente objetos concordantes: asociar la casa de la izquierda con su réplica.



Recuerdan, además, si se ha suprimido uno o varios objetos de un cierto conjunto de ellos.



En algunas pruebas de fluidez en la ideación, por ejemplo, enumerar objetos que sean del mismo color, y en pruebas de fluidez verbal, en las que se han de citar palabras que empiecen con la misma letra, las mujeres ganan también.



Se comportan mejor en tareas manuales de precisión —que requieren una coordinación motriz fina—, tales como insertar clavijas en los orificios de una tabla.



Y realizan mejor que los hombres las pruebas de cálculo matemático.

77	$14 \times 3 - 17 + 52$
43	$2\,(15 + 3) + 12 - \frac{15}{3}$

Marion Eals e Irwin Silverman estudiaron otra función que podría estar relacionada con la memoria de hitos: la capacidad individual de recordar objetos en su sitio dentro de un espacio limitado (por ejemplo, en una habitación o sobre una mesa). Las mujeres recordaban mejor si se había cambiado o no de lugar un objeto. En mi laboratorio hemos medido incluso la precisión de la localización de objetos: a los sujetos se les mostraba una serie de ellos y se les pedía luego que los colocaran en sus posiciones exactas, cosa que las mujeres hicieron con mayor precisión que los hombres.

Importa situar en su debido contexto las diferencias aquí descritas: unas son pequeñas y otras bastante grandes. Puesto que en muchas pruebas cognitivas que dan valores medios de las diferencias de origen sexual existe una superposición muy grande de los resultados de hombres y mujeres, se recurre a las variaciones dentro de cada sexo para calibrar las diferencias entre sexos. Imagínese, por ejemplo, que en cierta prueba la puntuación media es 105 para las mujeres y 100 para los hombres. Si los resultados de las mujeres se distribuyeran de 100 a 110 y los de los hombres de 95 a 105, la diferencia sería más impresionante que si los resultados de aquéllas variaran entre 50 y 150 y los de éstos entre 45 y 145, caso en que la superposición de puntuaciones sería mucho mayor.

La desviación típica da una medida de la variación de las puntuaciones registrada en el interior de un grupo: para comparar la cuantía de la diferencia debida al sexo en tareas distintas, se divide la diferencia entre grupos de sexo por dicha desviación típica, obteniendo un cociente denominado efecto de tamaño que suele considerarse pequeño cuando es inferior a 0,5. Según mis datos, no suele haber diferencias entre los sexos en pruebas de vocabulario (efecto de tamaño, 0,02), razonamiento no verbal (0,03) y razonamiento verbal (0,17).

En las pruebas en las que se pide emparejar fotografías, encontrar palabras que empiezan con las mismas letras o demostrar fluidez ideativa (nombrar objetos que son blancos o rojos), el efecto de tamaño es algo mayor: 0,25, 0,22 y 0,38, respectivamente. Como ya se ha expuesto, las mujeres tienden a superar a los hombres en estas pruebas. Se han señalado efectos de tamaño máximos para ciertas pruebas que miden la rotación espacial (0,7) y la precisión en la puntería (0,75), significando estos grandes valores que hay muchos más hombres situados en la gama alta de la distribución de las puntuaciones.

Hombres y mujeres comparten, con la excepción de los cromosomas sexuales, el material genético. ¿Cuál es, pues, el origen de tales diferencias? Las distintas pautas de capacidad que se advierten en hombres y mujeres reflejan, sin duda, influencias hormonales diferentes en su respectivo cerebro en desarrollo. En una etapa temprana de la vida, la acción de estrógenos y andrógenos (hormonas masculinas a cuyo frente se encuentra la testosterona) establece la diferenciación de sexos. En los mamíferos, hombre incluido, el organismo tiene potencial para ser macho o hembra. Si hay un cromosoma Y presente, se forman testículos, o gónadas masculinas, desarrollo que es el primer paso esencial para convertirse en macho. Si las gónadas no producen hormonas masculinas, o si por alguna razón las hormonas no pueden actuar sobre el tejido, la forma de organismo que por defecto permanece es la hembra.

Una vez formados, los testículos sintetizan dos sustancias que gobiernan el desarrollo del macho. En efecto, la testosterona causa masculinización al promover el conjunto de conductos masculinos, o de Wolff, e indirectamente, a través de su conversión a dihidrotestosterona, la aparición externa del escroto y el pene. El factor de regresión mulleriano hace que el conjunto de conductos femeninos, o de Müller, entre en regresión. Si ocurre alguna anomalía en cualquier fase del proceso, el individuo puede quedar a medio camino de la plena masculinización.

Las hormonas sexuales no se limitan a transformar los genitales en órganos masculinos; organizan también, en una fase precoz del desarrollo, los correspondientes comportamientos. Dado que no podemos manipular el medio hormonal en los humanos, debemos a los estudios realizados sobre animales la mayoría de nuestros conocimientos sobre la determinación de la conducta. Una vez más, la tendencia intrínseca, según los estudios de Robert W. Goy, de la Universidad de Wisconsin, es desplegar el modelo femenino que se da en ausencia de influencia hormonal masculinizante.

Si a un roedor con genitales masculinos funcionales se le priva al nacer de andrógenos (sea por castración o por administración de un compuesto químico que bloquee los andrógenos), se debilitará su comportamiento sexual masculino—por ejemplo, la copulación con las hembras—, y en cambio se reforzarán los comportamientos femeninos, como la lordosis (arqueamiento del dorso), en la edad adulta. Igualmente, si al nacer se le administran andrógenos a una hembra, exhibirá, al-

canzada la edad adulta, más comportamientos de tipo masculino y menos del tipo femenino.

El equipo de Bruce S. McEwen, de la Universidad Rockefeller, ha demostrado que, en la rata, el proceso de desfeminización requiere cambios bioquímicos ligeramente diferentes de los exigidos en el de masculinización, procesos que, además, se verifican en momentos algo distintos. La testosterona puede convertirse en estrógeno o en dihidrotestosterona. La desfeminización ocurre primordialmente después del nacimiento en las ratas, con intervención mediadora del estrógeno, mientras que en la masculinización participan la dihidrotestosterona y el estrógeno, y en su mayor parte se produce antes del nacimiento, según los estudios de McEwen. La alfa-fetoproteína puede proteger el cerebro de las hembras de los efectos masculinizadores de su estrógeno.

La estructura del cerebro que organiza el comportamiento reproductor femenino y masculino es el hipotálamo; alojado en la base del cerebro, se conecta con la pituitaria, la principal glándula endocrina. El grupo de Roger A. Gorski ha demostrado que cierta región del área preóptica del hipotálamo aparece mayor en las ratas macho que en las hembras. El incremento de tamaño en los machos está provocado por la presencia de andrógenos en el período posnatal inmediato y, en cierta medida, en el período prenatal. Laura S. Allen ha encontrado una diferencia sexual similar en el cerebro humano.

Otros estudios provisionales, aunque no menos sorprendentes, sugieren que el comportamiento sexual podría reflejar más diferencias anatómicas. En 1991, Simon LeVay dio a conocer que cierta región normalmente mayor en los varones que en las mujeres —un núcleo intersticial del hipotálamo anterior— es menor en los varones homosexuales que en los heterosexuales. Semejante hallazgo respalda, en opinión de LeVay, la hipótesis del fundamento orgánico de las opciones sexuales.

Los varones homosexuales podrían obtener en las pruebas cognitivas resultados distintos de los alcanzados por los heterosexuales. Brian A. Gladue y Geoff D. Sanders sostienen que los homosexuales realizan peor algunas tareas espaciales que los heterosexuales. En un reciente examen verificado en mi laboratorio, Jeff Hall encontró que los varones homosexuales obtenían peores calificaciones, en pruebas de puntería, que los heterosexuales; sin embargo, fueron superiores en fluidez ideativa, como enumerar cosas de un determinado color.

Este excitante campo de investigación apenas si acaba de comenzar. E importa acotar la cuantía en que los distintos estilos de vida influyen en las diferencias entre grupos sexuales, sin olvidarse de que los resultados relativos a dichas diferencias de grupo constituyen una afirmación estadística general, es decir, establecen medias de las que cualquier individuo puede diferir. Tales estudios constituyen, en potencia, una rica fuente de información sobre la base fisiológica de las pautas de conocimiento.

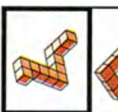
Los efectos de la temprana exposición a las hormonas sexuales, que persisten toda la vida, se clasifican entre los organizativos, porque muestran alterar permanentemente la función cerebral durante un período crítico; esas mismas hormonas administradas en estadios posteriores no causan tales efectos. Por lo demás, los efectos de origen hormonal no se limitan a los comportamientos sexual o reproductor, sino que se extienden a todos los comportamientos en que los machos difieren de las hembras. Parecen, pues, condicionar la resolución de problemas, la agresividad y la tendencia a dedicarse a juegos violentos —el rudo contacto corporal que practican los machos jóvenes de algunos mamíferos. En este sentido, Michael J. Meaney ha observado que es la dihidrotestosterona, actuando a través de la amígdala (y no del hipotálamo), la que origina el comportamiento juguetón y combativo de los roedores machos juveniles.

Se ha comprobado también que, en las ratas, los machos resuelven de forma distinta los problemas que las hembras. Christina L. Williams demuestra que las hembras se inclinan más por utilizar señales o hitos en las tareas de aprendizaje espacial (lo que parece suceder también en las mujeres). En el experimento de Williams, las hembras preferían apoyarse en determinados hitos (fotografías en la pared) que guiarse por pistas geométricas (ángulos y forma de la habitación); pero si no había hitos, las ratas seguían las pistas geométricas. Los machos de rata, por contra, no utilizaban ningún hito en absoluto y preferían, de manera casi exclusiva, los indicadores geométricos.

Debemos destacar que estos comportamientos admiten ser alterados mediante manipulación hormonal durante el período crítico. La privación de testosterona por castración a los machos recién nacidos, o la administración de estrógeno a hembras acabadas de alumbrar, produce la inversión completa de los comportamientos ligados al sexo cuando llegan al estado adulto. (Según dijimos antes, el estrógeno puede tener un efecto masculinizador durante el desarrollo del cerebro.) Las hembras tratadas se

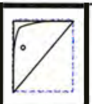
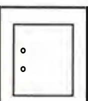
Problemas que resuelven mejor los hombres

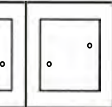
Los hombres superan a las mujeres en determinadas tareas espaciales; así, en las pruebas que implican hacer girar mentalmente un objeto como el tridimensional que aquí se representa;



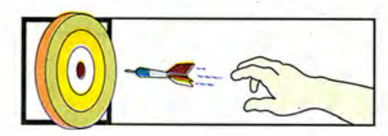



o bien determinar en qué posición quedarán los agujeros perforados en una hoja de papel doblada cuando ésta se desdoble.



Muestran mayor precisión que las mujeres en habilidades motoras dirigidas a un blanco, como guiar o interceptar proyectiles.



Realizan mejor las pruebas de desencajamiento, consistentes en encontrar una forma simple, como la de la izquierda, escondida en una figura más compleja.

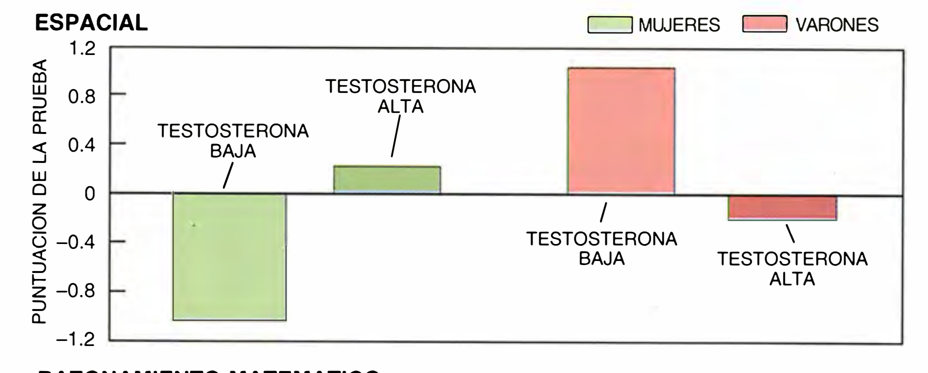


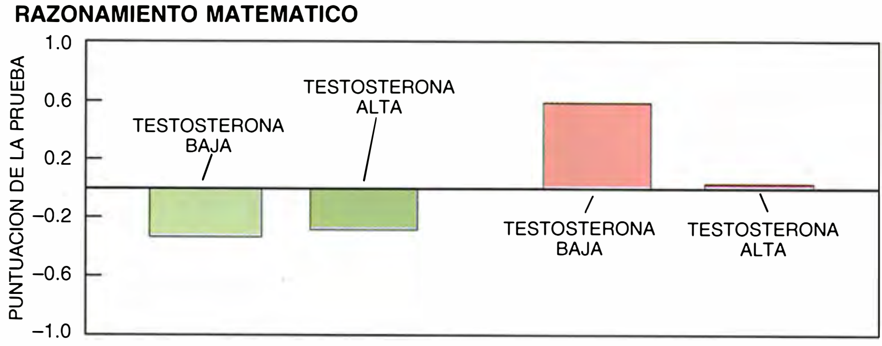


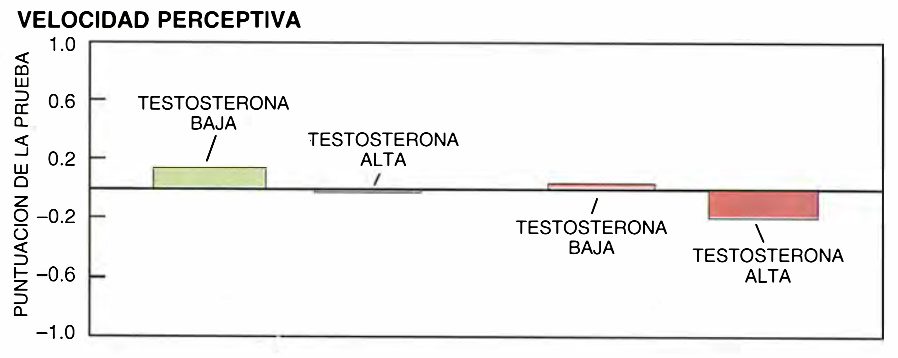

Aventajan, por último, a las mujeres en pruebas de razonamiento matemático.



Si sólo sobrevive el 60% de los pimpollos, ¿cuántos habrá que plantar para obtener 660 árboles?







2. INCIDENCIA DE LOS NIVELES DE TESTOSTERONA en el rendimiento de algunas pruebas. Las mujeres con niveles altos de testosterona resuelven mejor las tareas espaciales (*arriba*) que las mujeres con niveles bajos; los hombres con niveles bajos superan a los de niveles altos. En una prueba de razonamiento matemático (*centro*), los niveles bajos de testosterona coinciden con un mejor resultado en los varones; en las mujeres no se da esta relación. En una prueba en que suelen destacar las mujeres (*abajo*), no se halla relación alguna entre testosterona y puntuación.

comportan como machos, y los machos como hembras.

La selección natural para mejorar la reproducción puede explicar la evolución de las diferencias en la orientación espacial. Steven J. C. Gaulin y Randall W. FitzGerald, de la Universidad de Pittsburgh, han comprobado que en ciertas especies de topillos en las que el macho se aparea con varias hembras y no con una sola, éste ha de atravesar un terreno más extenso; por ello, la capacidad de orientación se convierte en factor clave para el éxito reproductor. Gaulin y FitzGerald, investigando el aprendizaje en laberintos de laboratorio, sólo encontraron diferencias por sexo en especies de topillos poligínicas, como el topillo de prado, pero no en las especies monógamas, como el topillo de pradera.

De nuevo, las diferencias de comportamiento pueden ser, aquí, el reflejo de las estructurales. Lucia F. Jacobs ha descubierto que el hipocampo —región comprometida con el aprendizaje espacial de aves y mamíferos— es mayor en los ratones machos poligínicos que en las hembras. Carecemos de datos sobre posibles diferencias sexuales en el tamaño del hipocampo en humanos.

No es tan directa la detección de la influencia de las hormonas sexuales sobre el comportamiento adulto en los seres humanos como en otros animales. Antes bien, los investigadores se guían por situaciones que puedan ser comparables en otras especies y por excepciones a la norma que ocurren espontáneamente en el hombre.

Una de las comprobaciones más impresionantes procede del examen de niñas sometidas a un exceso de andrógenos en los estadios prenatal o neonatal. La producción de cantidades anómalas, por elevadas, de andrógenos adrenales puede deberse a un defecto genético llamado hiperplasia adrenal congénita (HAC). Antes de los años setenta, se producía una situación similar cuando las mujeres embarazadas tomaban esteroides sintéticos. Aunque la masculinización consecuente de los genitales sea corregible en un momento precoz del desarrollo de la vida y la quimioterapia pueda frenar la producción excesiva de andrógenos, los efectos de la exposición prenatal en el cerebro son irreversibles.

De acuerdo con el trabajo de Anke A. Ehrhardt y June M. Reinisch, entre otros, las niñas sometidas a una excesiva exposición a los andrógenos son, al crecer, más agresivas y aficionadas a los juegos y deportes masculinos que sus hermanas, conclusión a la que a veces se llega basándose en sus propias palabras, en las de sus madres, en calificaciones de los profesores y en cuestionarios. Si las respuestas se puntúan, se corre el riesgo del sesgo provocado por las propias expectativas del adulto que conoce la historia de las niñas o por ellas mismas.

De ahí el interés y la solidez de las observaciones objetivas de Berenbaum y de Melissa Hines, quienes examinaron el comportamiento en los juegos de niñas afectadas de HAC y lo compararon con el de sus hermanos y hermanas. Puestas a elegir entre juegos de transporte y construcción, muñecas y cocinitas o libros y juegos de mesa, las niñas con HAC preferían los juguetes típicamente masculinos (se entretenían con coches durante el mismo tiempo que los niños normales). Tanto las niñas con HAC como los niños diferían en sus pautas de elección de las niñas no afectadas. Si admitimos que los padres estimulan las inclinaciones femeninas en sus hijas con HAC con el mismo calor, al menos, que en sus hijas no afectadas, tales observaciones inducen a colegir que las preferencias por los juguetes habían quedado alteradas por el medio hormonal precoz.

Las habilidades espaciales, típicamente mejores en los machos, se ven potenciadas en las niñas con HAC. Susan M. Resnick, hoy en el Instituto Geriátrico Nacional, y el grupo de Berenbaum han escrito que las niñas afectadas superaban a sus hermanas en una prueba de manipulación espacial, dos pruebas de rotación espacial y una prueba de desencaja-

miento (descubrir una figura sencilla escondida dentro de otra más compleja), tareas esas que desempeñan mejor los chicos. No existían diferencias entre los dos grupos en otras tareas perceptivas o verbales, ni en las de razonamiento.

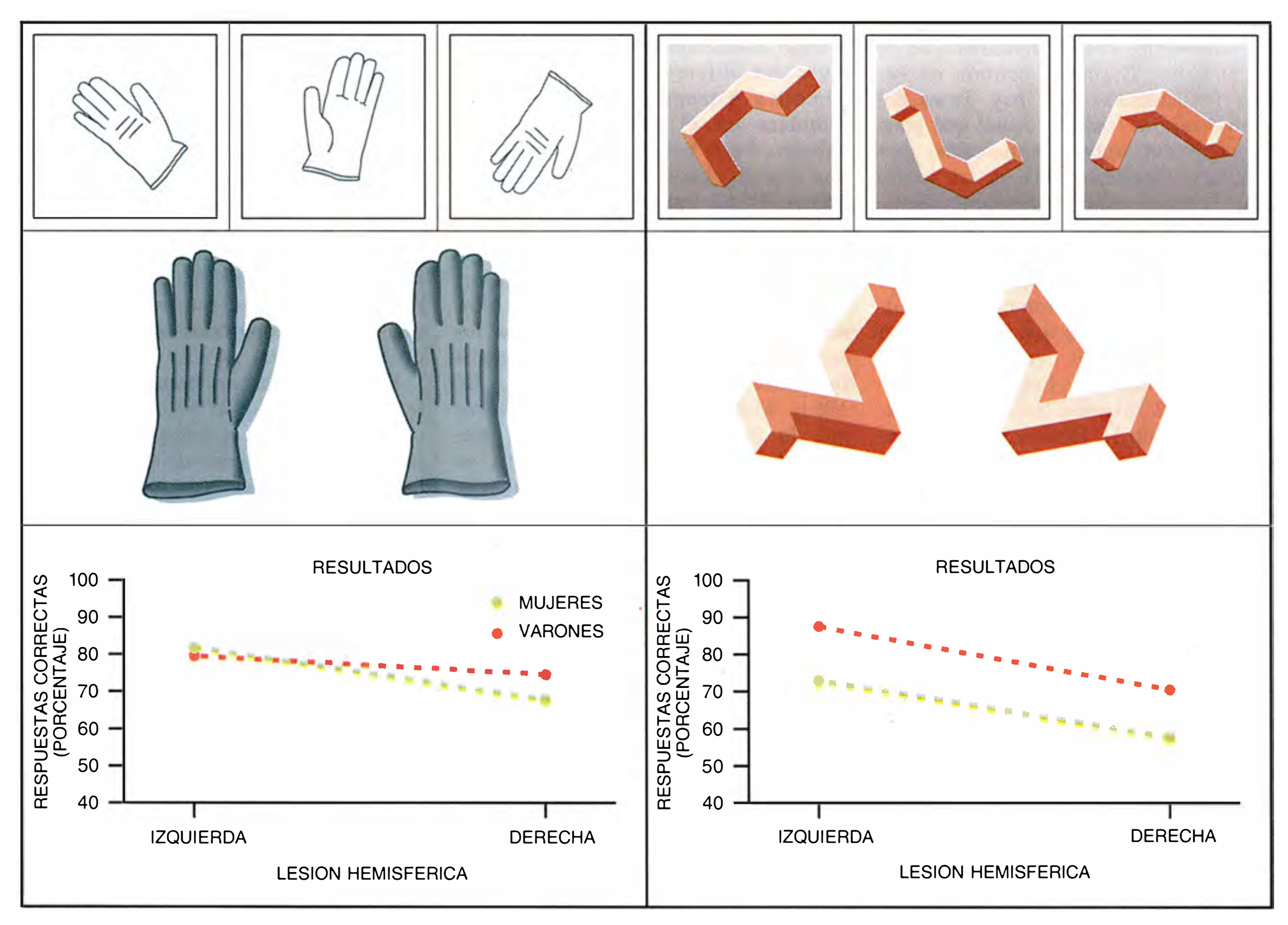
Los estudios de ese tenor sugieren que, cuanto mayores sean los niveles de andrógenos, tanto mejores serán los resultados de orientación espacial. Pero no parece cierta esa inferencia. En 1983, Valerie J. Shute apuntó que la relación entre los niveles de andrógenos y algunas capacidades espaciales quizá no fuera lineal; en otras palabras, la capacidad espacial podría no aumentar al par que la cuantía de andrógenos. Shute midió la concentración de andrógenos en sangre procedente de estudiantes varones y femeninos; dividió cada sexo en grupos altos y bajos en andrógeno. Todos cayeron en la gama que es normal para cada sexo (existen andrógenos en las hembras, pero en niveles muy bajos). Y dedujo que, dentro de las mujeres, resolvían mejor las pruebas espaciales las que poseían valores altos de andrógenos, mientras que en los varones ocurría lo contrario: los hombres con pocos andrógenos puntuaban más alto.

Con Catherine Gouchie acometí un trabajo que seguía análogas directrices. Medíamos la concentración de testosterona en saliva. Abrimos el abanico de pruebas a dos tipos más de capacidades: el razonamiento matemático y la velocidad de percepción. En las pruebas espaciales obtuvimos resultados cercanos a los de Shute: los hombres con baja testosterona aventajaron a los hombres con valores altos de la misma; las mujeres con alto nivel de testosterona sobrepasaron a las que poseían un bajo nivel de esta hormona. De lo que inferimos la existencia de un nivel óptimo de andrógenos para una máxima capacidad espacial; tal nivel puede caer en la gama baja masculina.

No se encontró correlación alguna entre niveles de testosterona y puntuaciones en las pruebas de velocidad perceptiva. En razonamiento matemático los resultados fueron similares a los de las pruebas de capacidad espacial masculina: los hombres con bajo nivel de andrógenos puntuaban más alto y no se apreciaba ninguna relación evidente en las mujeres.

Las conclusiones anteriores concuerdan con la hipótesis de Camilla P. Benbow según la cual una capacidad matemática elevada se apoya en un determinante biológico significativo. Para el grupo de Benbow, existen diferencias por el sexo en la capacidad de razonamiento matemático, que favorecen de manera tenaz a los varones, diferencias que adquieren espectacular nitidez en el extremo superior de la distribución, donde los varones sobrepasan en número a las mujeres en la proporción de 13 a 1. Benbow sostiene, además, que estas diferencias no encuentran fácil explicación en los condicionantes sociales.

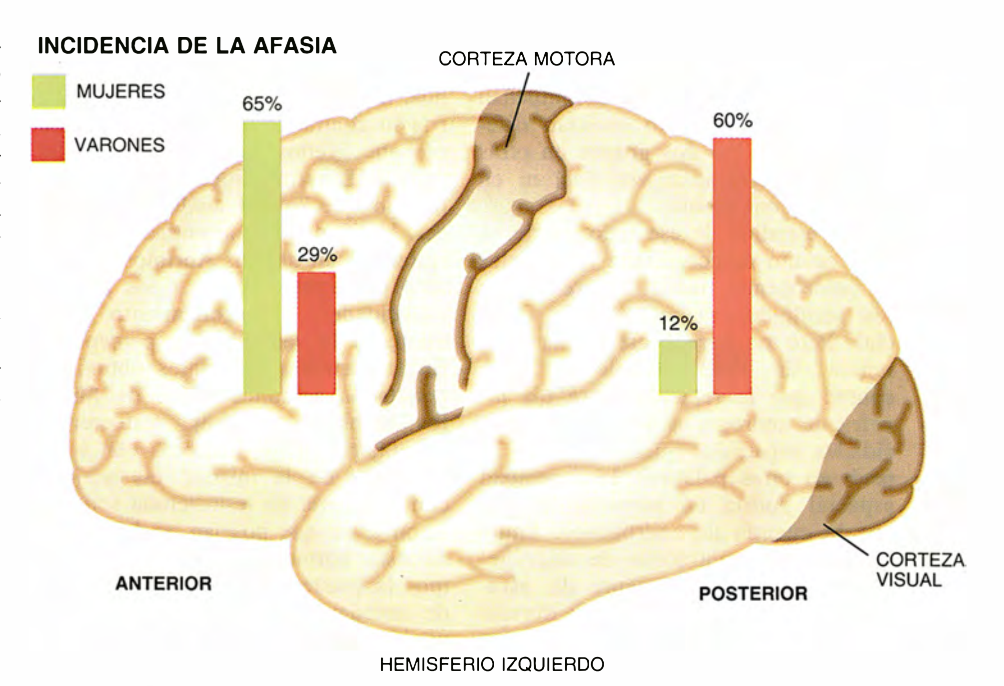
Importa no olvidar que la relación entre niveles hormonales naturales y la resolución de problemas se basa en datos de correlación. Existe conexión entre las dos medidas, pero se



3. LESIONES DEL HEMISFERIO DERECHO: afectan en el mismo grado a la capacidad espacial de los dos sexos (*gráficos inferiores*); nos sugiere ello que las mujeres y los varones se apoyan en dicho hemisferio para acometer determinadas tareas espaciales. En cierta prueba de rotación espacial (*izquierda*), hubo que emparejar una serie de dibujos de mano derecha o izquierda enguantada con un guante derecho o izquierdo. En una segunda prueba (*derecha*), había que asociar fotografías de un objeto tridimensional con una de dos imágenes especulares del mismo objeto.

ignora cómo determinar esta asociación o cuál sea su base causal. No acabamos de entender todavía la relación entre los niveles hormonales en los adultos y los que existen en la primera infancia, cuando parecen organizarse las capacidades en el sistema nervioso. Nos queda mucho por aprender sobre los mecanismos precisos que subyacen a las pautas cognitivas.

Otro camino para explorar las diferencias entre el cerebro masculino y el femenino nos lleva a examinar y comparar las funciones de determinados sistemas cerebrales. Tal objetivo puede alcanzarse por medios no agresivos, observando el desenvolvimiento de quienes hayan sufrido lesiones en una región específica del cerebro. Así sabemos que, en la mayoría de la gente, la mitad izquierda del cerebro es esencial para el habla, y la derecha lo es para determinadas funciones perceptuales y espaciales.



4. AFASIAS, o trastornos del habla. Ocurren más a menudo en las mujeres cuando la lesión está en la parte frontal del cerebro, y se dan con más frecuencia en los hombres cuando la lesión es en la región posterior. Los datos presentados proceden de una muestra de pacientes.

Los neurólogos expertos en diferencias sexuales suelen admitir una organización de los dos hemisferios que sea más asimétrica, por lo que al habla y las funciones espaciales concierne, en los hombres que en las mujeres. Basan su opinión en varios fundamentos. Así, hay partes del cuerpo calloso (sistema neural que pone en conexión ambos hemisferios) que podrían extenderse más en las mujeres; la exploración, mediante técnicas perceptivas, de la asimetría cerebral en personas de comportamiento normal descubren asimetrías menores en mujeres que en hombres; por último, los efectos de una lesión de un hemisferio a veces son menores en las mujeres que en los hombres.

En 1982 Marie-Christine de Lacoste y Ralph L. Holloway afirmaron que el esplenio, extremo posterior del cuerpo calloso, era mayor en las mujeres que en los varones, aseveración que posteriormente ha sido unas veces rebatida y otras confirmada. Algunas de esas divergencias acaso provengan del cambio morfológico del cuerpo calloso con la edad, así como de los distintos métodos de medición utilizados. Muy recientemente, Allen y Gorski encontraron la misma relación entre sexo y diferencia de tamaño del esplenio.

El interés por el cuerpo calloso parte del supuesto de que su tamaño puede indicar la cuantía de fibras que conectan los dos hemisferios. Si uno de los sexos poseyera número mayor, ello significaría una comunicación más completa entre hemisferios. Aunque las hormonas sexuales están capacitadas para alterar el tamaño callosal en ratas, según ha demostrado el grupo de Victor H. Denenberg en la Universidad de Connecticut, no está claro si el número real de fibras difiere de un sexo a otro. Por otro lado, no ha podido establecerse ninguna relación entre las diferencias en la función cognitiva a tenor del sexo y las diferencias en el tamaño del cuerpo calloso. Pero habrá que aguardar lo que dan de sí los nuevos métodos de obtención de imágenes del cerebro.

La idea de un cerebro masculino funcionalmente más asimétrico que el femenino no es nueva. Albert M. Galaburda y el malogrado Norman Geschwind sostuvieron que los andrógenos aumentaban la potencia funcional del hemisferio derecho. En 1981, Marian C. Diamond observó que la corteza derecha de los machos de rata era más gruesa que su izquierda, pero no así en las hembras. Jane Stewart y Bryan E. Kolb, trabajando en equipo, acaban de determinar con precisión la influencia hormonal precoz sobre tal asimetría: los andrógenos frenan, así parece, el crecimiento de la corteza izquierda.

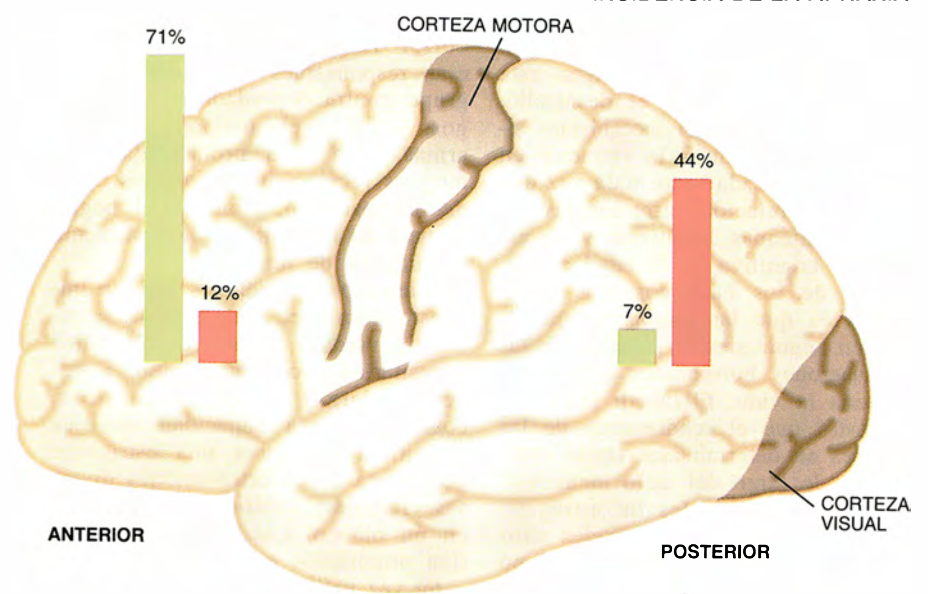
En 1991, el grupo de Lacoste daba a conocer la existencia de una pauta similar en fetos humanos, con una corteza derecha más gruesa que la izquierda en los varones. De lo que se infiere que hay cierto respaldo anatómico para sostener que los dos hemisferios podrían tener distinta asimetría en hombres y mujeres.

Pero las pruebas avaladoras son escasas y conflictivas. Situación ésta que sí parece señalar otra cosa: las diferencias más notables en lo referente a la organización del cerebro quizá no guarden relación con la asimetría. Pongamos un ejemplo. Si las diferencias globales entre hombres y mujeres, en cuanto a capacidad espacial, procedieran de una distinta dependencia del hemisferio derecho para esas funciones, las lesiones causadas a este hemisferio tendrían verosímilmente un efecto más devastador sobre el comportamiento espacial de los hombres.

En mi laboratorio hemos abordado la capacidad que, de hacer girar objetos mentalmente, poseen los pacientes con un hemisferio dañado. Una de las pruebas ofrece, en diversas posiciones, varios dibujos de una mano enguantada, izquierda o derecha; el paciente ha de descubrir cuál es la mano dibujada señalando simplemente uno de los dos guantes ahuecados que permanecen a la vista.

La segunda prueba se vale de dos figuras tridimensionales de bloques, imágenes especulares una de otra; se mantienen también presentes a lo largo de toda la prueba. Al paciente se le muestra una serie de fotografías de estos objetos en diversas orientaciones, y se le pide colocar cada fotografía frente al objeto que ilustra. (Se emplean estos procedimientos no verbales con el fin de que los que sufran trastornos en el habla puedan realizar la prueba.)

Como era de esperar de las pruebas, las lesiones en el hemisferio dere-



5. APRAXIA, o dificultad en seleccionar los movimientos de las manos, vinculada a lesiones frontales del hemisferio izquierdo en las mujeres y lesiones posteriores en los hombres. También se asocia a dificultades en organizar el habla.

cho provocaron, en uno y otro sexo, puntuaciones más bajas que las lesiones del hemisferio izquierdo. De acuerdo también con lo previsto, las mujeres se desenvolvieron peor que los hombres en la prueba de rotación espacial de los bloques. Ahora bien, para nuestra sorpresa, las lesiones del hemisferio derecho no dejaban en peor situación a los hombres que a las mujeres. De ello cabe inferir que las diferencias normales observadas entre hombres y mujeres en las pruebas rotacionales no son resultado de dependencia diferencial del hemisferio derecho. Otros sistemas cerebrales deben intervenir en la mayor capacidad que demuestran los hombres.

Las sugerencias análogas de una mayor asimetría en los hombres, por lo que al habla se refiere, se fundaban en la mayor incidencia de afasias en éstos que en las mujeres tras haber sufrido daños en el hemisferio izquierdo. De ahí han considerado razonable deducir algunos que el habla debe estar organizada de forma más bilateral en las mujeres. Sin embargo, tal conclusión plantea un problema: durante mis veinte años de experiencia con pacientes, las mujeres con lesiones en el hemisferio derecho no han padecido afasia en proporciones anormales.

Al buscar una explicación, descubrí otra llamativa diferencia entre hombres y mujeres en cuanto a la organización cerebral para el habla y la función motora asociada. Sucede que las mujeres son más propensas a padecer afasia que los hombres en caso de lesión de la parte frontal del cerebro. Ahora bien, dado que la lesión restringida dentro de un hemisferio afecta con más frecuencia a la zona posterior que a la anterior, lo mismo en hombres que en mujeres, esta dependencia diferencial puede explicar por qué las mujeres incurren en afasia más raramente que los hombres. Las funciones del habla tienen así menos probabilidad de alterarse en las mujeres, no porque en ellas esté organizada el habla de forma más bilateral, sino porque el área crítica se ve afectada con menor frecuencia.

Una pauta similar aparece en los estudios del control de los movimientos de las manos, que están gobernados por el hemisferio izquierdo. La apraxia —dificultad en seleccionar los movimientos de manos apropiados— es muy común cuando ha habido lesiones en dicho hemisferio; guarda una estrecha asociación con la dificultad en organizar el habla. De hecho, las funciones esenciales que dependen del hemisferio izquierdo pueden no estar relacionadas con el lenguaje en sí, sino con la organización de los complejos movimientos orales y manuales de los que dependen los sistemas de comunicación. Estudiando pacientes con lesiones en el hemisferio izquierdo se ha encontrado que esta selección motriz descansa, si en las mujeres, en sistemas anteriores y, si en los varones, en sistemas posteriores.

La proximidad sináptica del sistema femenino de selección motriz anterior (o “sistema de praxis”) al córtex motor situado directamente detrás puede potenciar las habilidades motrices finas. En cambio, las habilidades motrices masculinas parecen resaltar la puntería o la dirección de los movimientos hacia el espacio externo, a cierta distancia del propio individuo. Tales habilidades motrices pueden mejorarse cuando se acoplan estrechamente con la entrada de información óptica en el cerebro, cuyo asiento está en la región occipital.

La dependencia de la región anterior en el sexo femenino se deja sentir aun cuando las pruebas impliquen el uso de guías visuales: por ejemplo, la construcción de estructuras con bloques siguiendo un modelo a la vista. Al estudiar una tarea tan compleja, podemos comparar los efectos de las lesiones en las regiones anterior y posterior de ambos hemisferios, pues en los resultados influyen los daños de uno u otro hemisferio. También en este caso las mujeres acusan más las lesiones de la región anterior del hemisferio derecho que las sufridas en la región posterior; los hombres tienden a mostrar el cuadro inverso.

A propósito de las capacidades básicas del habla, selección motriz o rotación espacial, no he encontrado ninguna prueba que abonara la existencia de diferencias, por razón del sexo, en la asimetría funcional del cerebro. Pero sí he observado ligeras diferencias en tareas verbales más abstractas. En cierta prueba de vocabulario, las puntuaciones reflejaron las lesiones de uno u otro hemisferio en las mujeres; en los hombres, sin embargo, tales puntuaciones sólo se vieron afectadas por los daños en el hemisferio izquierdo. Ello indica que, al revisar el significado de las palabras, las mujeres utilizan los hemisferios de modo más equitativo.

Esa observación contrastaba con la incidencia de personas zurdas, fenómeno que se presume relacionado con una menor dependencia del hemisferio izquierdo y que abunda más entre los varones que entre las mujeres. Incluso entre los diestros, Marion Annett señala que las mujeres lo son todavía más, es decir, utilizan la mano derecha aún más que los hombres diestros. Bien pudiera ser, pues, que las diferencias de origen sexual en asimetría varíen con la función concreta que se estudia, y que no siempre sea el mismo sexo el más asimétrico.

Tomados en su conjunto, todos los resultados de pruebas sugieren que el

cerebro del varón se organiza según líneas diferentes del cerebro de la mujer desde una edad muy temprana. Las hormonas sexuales dirigen esta diferenciación durante el desarrollo. Probablemente operan mecanismos similares para producir la variación en el ámbito de cada sexo, toda vez que existe una relación entre los niveles de determinadas hormonas y la estructura cognitiva en la edad adulta.

Uno de los hallazgos más fascinantes es que las pautas cognitivas pueden seguir siendo sensibles a las fluctuaciones hormonales a lo largo de toda la vida. Elizabeth Hampson demostró que el rendimiento de las mujeres en determinadas tareas cambiaba a lo largo del ciclo menstrual, según que los niveles de estrógeno subieran o bajaran. Los niveles altos de la hormona se correspondían no sólo con una relativa depresión en la capacidad espacial, sino también con una mayor capacidad articulatoria y motriz.

No sólo eso. He observado fluctuaciones estacionales en la capacidad espacial de los varones. Su rendimiento mejora en primavera, cuando descienden los niveles de testosterona. Queda todavía por determinar si estas fluctuaciones intelectuales tienen algún significado adaptativo o simplemente representan fenómenos de rizado sobre una línea de base estable.

Para comprender las funciones intelectuales del ser humano, y la manera en que pueden diferir varones y mujeres en tales funciones, precisamos mirar más allá de las exigencias de la vida moderna. No hemos sufrido selección natural alguna para leer o para manejar ordenadores. Parece, pues, claro que las diferencias en los modelos cognitivos entre uno y otro sexo surgieron porque resultaron ser ventajosas desde el punto de vista evolutivo, y su significado adaptativo reside probablemente en un pasado muy lejano. Téngase en cuenta que la organización del cerebro humano se determinó a lo largo de muchas generaciones mediante selección natural, y que los estudios de cráneos fósiles revelan que nuestro cerebro es esencialmente igual al de nuestros antepasados de 50.000 años atrás, por lo menos.

A lo largo de los millares de años que duró la evolución de las características de nuestro cerebro, el hombre vivía en grupos limitados de cazadores-recolectores. En una sociedad así, la división del trabajo entre los sexos debía ser tajante, a imagen de lo que sucede en las actuales sociedades de cazadores-recolectores: los varones se encargaban de la caza mayor, que con frecuencia exigía recorrer largas distancias. También eran responsables de la defensa del grupo contra depredadores y enemigos, y de la elaboración y uso de armas. Con toda probabilidad, las mujeres recolectaban alimentos cerca del campamento, atendían el hogar, preparaban la comida y la vestimenta y cuidaban de los niños.

Tales especializaciones habrían impuesto diferentes presiones de selección a varones y mujeres. Aquéllos necesitarían encontrar caminos a través de largas distancias, es decir, contar con una capacidad que les permitiera reconocer una estructura geográfica desde orientaciones diversas. También, habilidad para acertar en un blanco. Las mujeres precisarían orientación en cortos recorridos —tal vez valiéndose de hitos—, unas capacidades motrices finas a realizar en un espacio reducido y una discriminación perceptual sensible a pequeños cambios en el ambiente, así como en el aspecto y el comportamiento de los hijos.

El hallazgo de diferencias de origen sexual coherentes y, en algunos casos, muy sustanciales, sugiere que hombres y mujeres pueden tener distintos intereses y capacidades ocupacionales, con independencia de las influencias de la sociedad. Por ejemplo, yo no esperaría que hombres y mujeres hubieran de estar necesariamente representados de forma paritaria en actividades o profesiones que resaltan las habilidades espaciales o matemáticas, como la ingeniería o la física, y sí podría esperar que participaran más mujeres en los campos de diagnóstico médico, donde reviste suma importancia la fineza perceptiva. Así, aunque cualquier individuo dado pueda tener la capacidad de situarse en un campo "atípico", las proporciones de uno y otro sexo, en conjunto, admiten variación.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

SEX DIFFERENCES IN THE BRAIN: THE RELATION BETWEEN STRUCTURE AND FUNCTION. Dirigido por G. J. DeVries, J. P. C. DeBruin, H. B. M. Uylings y M. A. Corner, en *Progress in Brain Research*, vol. 61. Elsevier. 1984

MASCULINITY/FEMININITY. Dirigido por J. M. Reinisch, L. A. Rosenblum y S. A. Sanders. Oxford University Press. 1987

BEHAVIORAL ENDOCRINOLOGY. Dirigido por Jill B. Becker, S. Marc Breedlove y David Crews. The MIT Press/Bradford Books. 1992.



Trastornos principales de la mente y del cerebro

La esquizofrenia y la enfermedad maniacodepresiva están configuradas por la herencia y marcadas por cambios estructurales y bioquímicos del cerebro. Los genes que predisponen a ellos permanecen sumidos en la oscuridad

Elliot S. Gershon y Ronald O. Rieder

Durante siglos la religión y la poesía consideraron la locura una aflicción del espíritu, al par que la medicina veía en ella un trastorno de los humores y órganos del cuerpo. A lo largo del último siglo, los médicos han clasificado las dos formas predominantes de psicosis (término actual que sustituye al de locura), la esquizofrenia y la manía, entre las enfermedades crónicas, al tiempo que han venido descubriendo las anomalías, de orden estructural y funcional, que las acompañan. Cada una de las dos afecta a casi el 1 por ciento de la población. Ambas se despiertan de manera episódica, aunque la esquizofrenia sigue un curso de deterioro progresivo, mientras que los pacientes con la enfermedad maniacodepresiva bipolar, que sufren episodios de manía y de depresión, se comportan de ordinario con la más absoluta normalidad entre los episodios.

Comenzamos ya a conocer sus bases anatómicas, bioquímicas y hereditarias. La investigación ha configurado el desarrollo de nuevos tratamientos. De todo ello hablaremos aquí, si bien parece conveniente iniciar la exposición con los síntomas que aparecen en los pacientes.

A sus 16 años, la señora T. experimentó los primeros síntomas de esquizofrenia: un profundo sentimiento de que la gente le miraba. Estos brotes de autoconciencia le obligaron pronto a interrumpir sus conciertos públicos de piano; luego, a apartarse de la gente, y sumirse después en temores delirantes y en imaginaciones de que todos estaban pendientes de ella y se confabulaban para perjudicarla. En un principio, la enfermedad de la señora T. era intermitente; la recuperación de su potencia intelectual, afabilidad y ambiciones, entre episodio y episodio, le permitió terminar varios cursos de universidad, casarse y sacar adelante tres hijos. A los 28 años se la internó por vez primera en un hospital, después del nacimiento de su tercer hijo, época en que aparecieron las alucinaciones.

Ha cumplido los 45. No acaba de encontrarse nunca bien. Ve dinosaurios por la calle y animales vivos en su frigorífico. Cuando le vienen las alucinaciones, habla y escribe sin coherencia, aunque no exenta de gusto poético. En otras ocasiones, se muestra más lúcida, pero incluso entonces las voces que oye le llevan a cometer acciones imprudentes y peligrosas, como, por ejemplo, conducir a gran velocidad de noche, vistiendo sólo una bata. A medida que el episodio cede, la señora T. se siente profundamente deprimida, alicaídas sus esperanzas de recuperación. No es raro que tome el coche, encienda el motor y se atormente con la idea del suicidio.

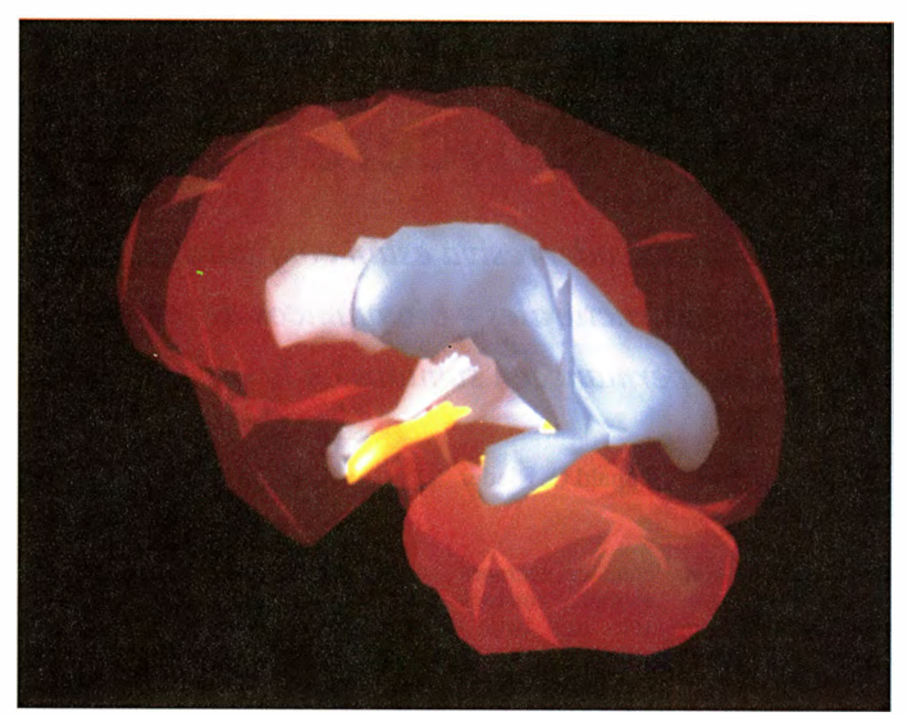
En los últimos cinco años se le han recetado medicamentos antipsicóticos, como el haloperidol, que suprimen las alucinaciones y las ideas delirantes, y le permiten abandonar el hospital. El estrés, sin embargo, puede provocar de nuevo alucinaciones e ideas delirantes que a veces persisten a lo largo de semanas, como sucedió después de la reciente separación de su marido y la venta de su casa. Son ocasiones propicias para oír terribles acusaciones. Cuando su hija terminó la universidad, extrañas voces le gritaban desde dentro: “Nunca volverás a verla; has sido una mala madre, y ella morirá.” Otras veces, y sin motivo aparente, sufre curiosísimas alucinaciones visuales: ve querubines en un colmado de ultramarinos. Por culpa de todo ello anda preocupada, confundida y asustada, incapaz de cumplir las tareas ordinarias de cada día, como cocinar o tocar el piano. Cuando se siente bien, sin embargo, participa activamente en la vida de la parroquia.

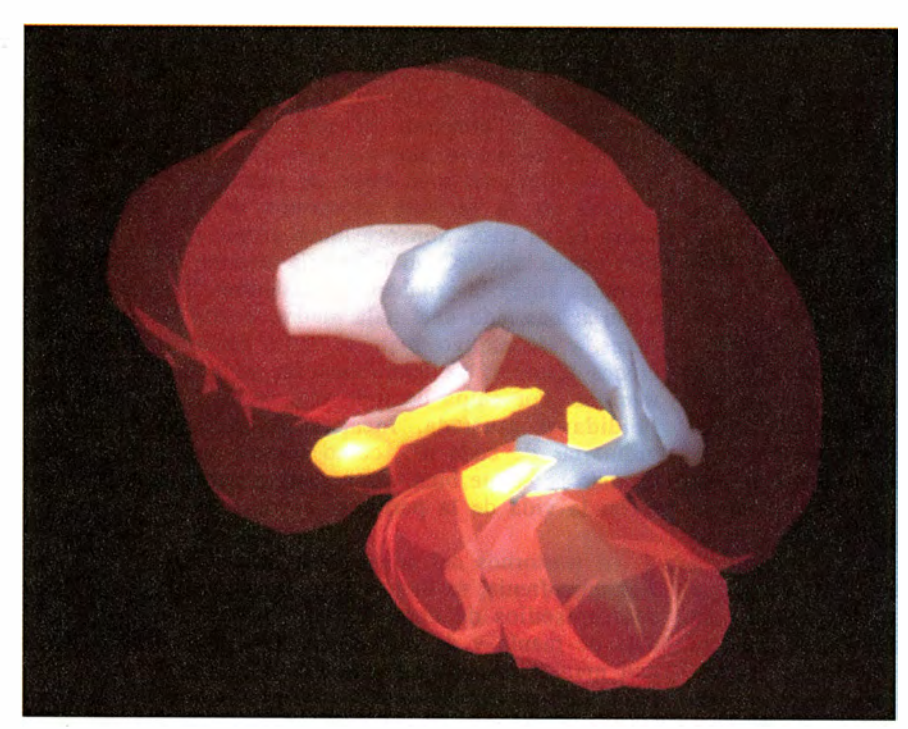
Los trastornos del ánimo, que son distintos de la esquizofrenia, se llaman unipolares si el paciente tiene sólo episodios de depresión; bipolares, si sufre episodios de manía y de depresión. (La expresión “enfermedad maniacodepresiva” abarca las formas unipolares y las bipolares; el término “bipolar” califica también los raros casos en que la manía ocurre sin depresión.) Las depresiones son graves y pueden llevar hasta el suicidio. La manía, un estado de excitación caracterizado de ordinario por un comportamiento impulsivo, puede, si no se trata, arruinar matrimonios, carreras y fortunas.

La manía puede presentarse de forma súbita y espectacular. Así ocurrió en el paciente estudiado por el grupo

1. ESTE AUTORRETRATO ALUCINATORIO refleja la creatividad visual que a veces induce la esquizofrenia; expresa también el dolor y las distorsiones de la percepción que acompañan a esta enfermedad.

ELLIOT S. GERSHON y RONALD O. RIEDER comenzaron a colaborar cuando coincidieron en el Instituto Nacional de la Salud Mental (NIMH), donde el primero dirige la sección de neurogenética clínica de uno de sus programas, ocupándose de la genética molecular y cuantitativa del comportamiento normal y anormal. Rieder se ha dedicado al estudio de la esquizofrenia y es responsable de un programa de investigación y de especialización en psiquiatría en la Universidad de Columbia.





2. CAMBIOS ESTRUCTURALES presentes en el hipocampo en retracción (*amarillo*) y ventrículos dilatados por líquido (*gris*) del cerebro de un paciente esquizofrénico (*arriba*), y su comparación con el aspecto que ofrecen las mismas estructuras del cerebro de un sujeto normal (*abajo*). Estas imágenes tridimensionales obtenidas por resonancia magnética se deben a Nancy C. Andreasen, de la Universidad de Iowa.

de trabajo que dirige Robert L. Spitzer, de la Universidad de Columbia. Daryl, un bailarín de 25 años, fue contratado para actuar en un espectáculo de Broadway. De vuelta a casa, tras los ensayos, no paraba de criticar duramente el desarrollo de éstos y la labor del director. Al cabo de una semana, su mujer recibió una llamada de un compañero de Daryl para quejarse del comportamiento impertinente de éste, con sus consejos al director y a los demás actores. En ese momento, la mujer de Daryl cayó en la cuenta de que la conducta afable de su marido se había vuelto tensa e irritable; menudeaban ahora los comentarios desagradables sobre el aspecto de su mujer y sus relaciones maritales. De los consejos inoportunos a los actores pasó, en tres días, a los insultos; hubo que expulsarlo cierta tarde. En casa hablaba por los codos y caminaba incesantemente en paños menores. No sentía ninguna necesidad de comer o de dormir. El día siguiente faltó al trabajo y se dedicó a hacer una serie de compras extravagantes.

Por aquel entonces, dos semanas después de que hubieran aparecido los primeros síntomas, Daryl aceptó la hospitalización. Recibió una dosis de tranquilizantes, a pesar de lo cual se pasó la noche agitado y alterando la sala del hospital. Por la mañana, pidió el alta voluntaria en contra del parecer de los médicos. Al fin respondió bien al carbonato de litio. El padre de Daryl había tenido una historia semejante, aunque más prolongada, con frecuentes despidos de sus empleos a lo largo de 20 años, después de episodios de enfrentamiento con sus jefes. En los últimos cinco años, sin embargo, también él empezó a responder bien al litio.

Aunque la esquizofrenia y la enfermedad maniacodepresiva pueden resultar devastadoras para la vida de los pacientes, estos trastornos no impiden la realización de trabajos extraordinariamente creativos. Los esquizofrénicos confinados en instituciones han producido en ocasiones obras de arte singulares. La enfermedad maniacodepresiva coincide a menudo con un talento sobresaliente, genial incluso, en el campo militar, político, literario, musical o pictórico. Sufrieron una u otra de esas enfermedades, presumiblemente, William Blake, Lord Byron, Virginia Woolf, Robert Schumann, Oliver Cromwell y Winston Churchill. Muchos observadores han sugerido que los cambios temperamentales extremos pueden aguzar la creatividad; y se ha acariciado la idea de que la energía y la facilidad de pensamiento que tipifican los estadios normales de la manía constituyan la fuente de esa creatividad.

Aunque la esquizofrenia y los trastornos afectivos graves se manifiesten como experiencias mentales intangibles, poseen un sustrato biológico determinante muy notable. (Aquí hemos de conformarnos con recordar unos pocos hallazgos de la biología.) Los primeros datos de la existencia de factores determinantes se remontan a principios de siglo, cuando algunos estudios de genética pusieron de manifiesto la vinculación de la esquizofrenia y de la enfermedad maniacodepresiva con ciertos linajes familiares. Pero la

mayoría rechazaba esas correlaciones, aduciendo que las familias no sólo comparten genes, sino también un entorno. Para considerar los dos factores por separado, los investigadores dirigieron su atención a los hijos adoptivos, que, una vez acogidos, viven en un ambiente familiar distinto del propio de sus familias genéticas.

En el estudio más conocido, iniciado en los años 1960, Seymour S. Kety y su equipo identificaron esquizofrénicos adoptados en la infancia; los registros de adopción les remitieron a sus familias biológicas. El estudio indicó que los parientes biológicos tenían un riesgo mayor de desarrollar estas enfermedades que los parientes adoptivos. En el grupo control, constituido por parientes biológicos de adoptivos no psicóticos, no aumentaba el riesgo de esquizofrenia ni de cualquier otra enfermedad mental que se le parezca.

Sirven también los estudios sobre gemelos; en efecto, los distintos tipos de gemelos difieren bastante en su grado de similaridad genética. Cuando la esquizofrenia o la enfermedad bipolar se presentan en uno de los hermanos gemelos, la posibilidad de que aparezca en el otro es mucho mayor si hablamos de gemelos idénticos, univitelinos (dotados también de genes idénticos), que si se trata de gemelos bivitelinos, que sólo comparten la mitad de sus genes. Más aún, aunque una mitad de los hermanos gemelos idénticos de esquizofrénicos nunca llegue a padecer la enfermedad, los hijos de los gemelos sanos acarrean un riesgo redoblado. Estas correlaciones entrañan dos cosas. El riesgo de la enfermedad aumenta con la semejanza genética, aunque ni siquiera la identidad perfecta de genes daría lugar a una correspondencia completa. Siempre habrá algún factor ambiental o alguna interacción de los genes con el ambiente que induzcan a las personas susceptibles a traspasar el umbral de la enfermedad. Los estudios realizados apuntan ya a un posible factor: la exposición prenatal al virus de la gripe.

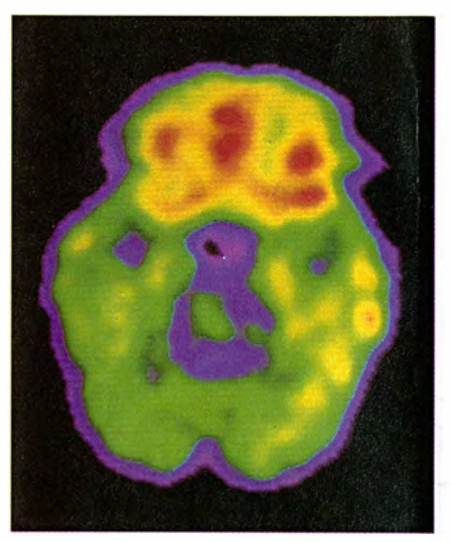
Los trastornos del ánimo parecen depender también de la interacción de los genes con algún factor ambiental. Desde los años cuarenta, se asiste a un crecimiento constante, en varios países avanzados, de las depresiones profundas. Se descubrió la tendencia en Suecia, hace diez años, a raíz de un estudio epidemiológico. Ocurrió un aumento similar de suicidios, durante los mismos cuatro decenios, en la ciudad canadiense de Alberta. Estos hallazgos confirman que los efectos observados se deben a circunstancias coincidentes en los nacidos en un momento determinado: la tasa de suicidios entre jóvenes de 15 a 19 años, por ejemplo, fue 10 veces más alta para los nacidos en los últimos años de la década de los cincuenta que para los nacidos en la primera parte de los años treinta. En esas mismas décadas creció en pareja proporción el número de suicidios y de afecciones unipolares en los Estados Unidos, el de afecciones bipolares en los Estados Unidos y Suiza, y el de alcohólicos varones en los Estados Unidos.

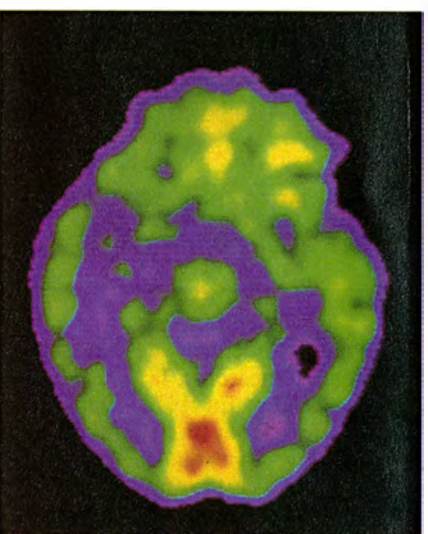
La tasa de depresión, manía y suicidio prosigue su rumbo ascendente conforme el grupo de nacidos en determinadas fechas alcanza cierta edad. Esa pauta arrastra consecuencias ominosas para la salud pública, y, muy en particular, para los familiares de los afectados. En otras palabras, a edades comparables, los hijos de los pacientes son más susceptibles de padecer la enfermedad que los hermanos de sus padres enfermos. Esta relación refleja la existencia de interacción entre los genes y algún factor ambiental, que debe haber ido cambiando de manera continua en los últimos decenios. ¿De qué factor se trata? Lo ignoramos.

Las anomalías biológicas que genes y ambiente ponen en marcha permanecieron rodeadas de misterio hasta los años setenta, cuando la tecnología de obtención de imágenes permitió a los médicos visualizar el cerebro vivo con extremada finura.

Debemos al equipo de Eve C. Johnstone la aplicación, en el Centro de Investigaciones Clínicas de Middlesex, de una técnica de obtención de imágenes, la tomografía computerizada (escáner), al estudio del cerebro de pacientes esquizofrénicos. Observaron que los ventrículos cerebrales laterales eran en estos enfermos mucho mayores que en los sujetos normales. Si los ventrículos, o los espacios entre las circunvoluciones, se agrandan, se puede concluir que se ha producido un fallo de desarrollo o una pérdida de tejido cerebral. Los rayos X confirmaron esta conclusión, al mostrar que alrededor de las circunvoluciones de la corteza cerebral había menos tejido y más espacios llenos de líquido.

Las imágenes obtenidas mediante resonancia magnética (RM) han confirmado el aumento de tamaño ventricular. El grupo de Daniel R. Weinberger, del Instituto Nacional de la Salud Mental, utilizó esa técnica para comparar gemelos idénticos, esquizofrénico uno y normal el otro. En 12 de 15 pares, el enfermo tenía ventrículos cerebrales de mayor tamaño. Y a la inversa, se ha comprobado también la disminución relativa de estructuras cerebrales específicas en autopsias y en el examen con RM de pacientes esquizofrénicos; los ejemplos más llamativos de tal reducción aparecen en el hipocampo, parte del sistema límbico en el lóbulo temporal del cerebro, que modula la respuesta emocional, la memoria y otras funciones.

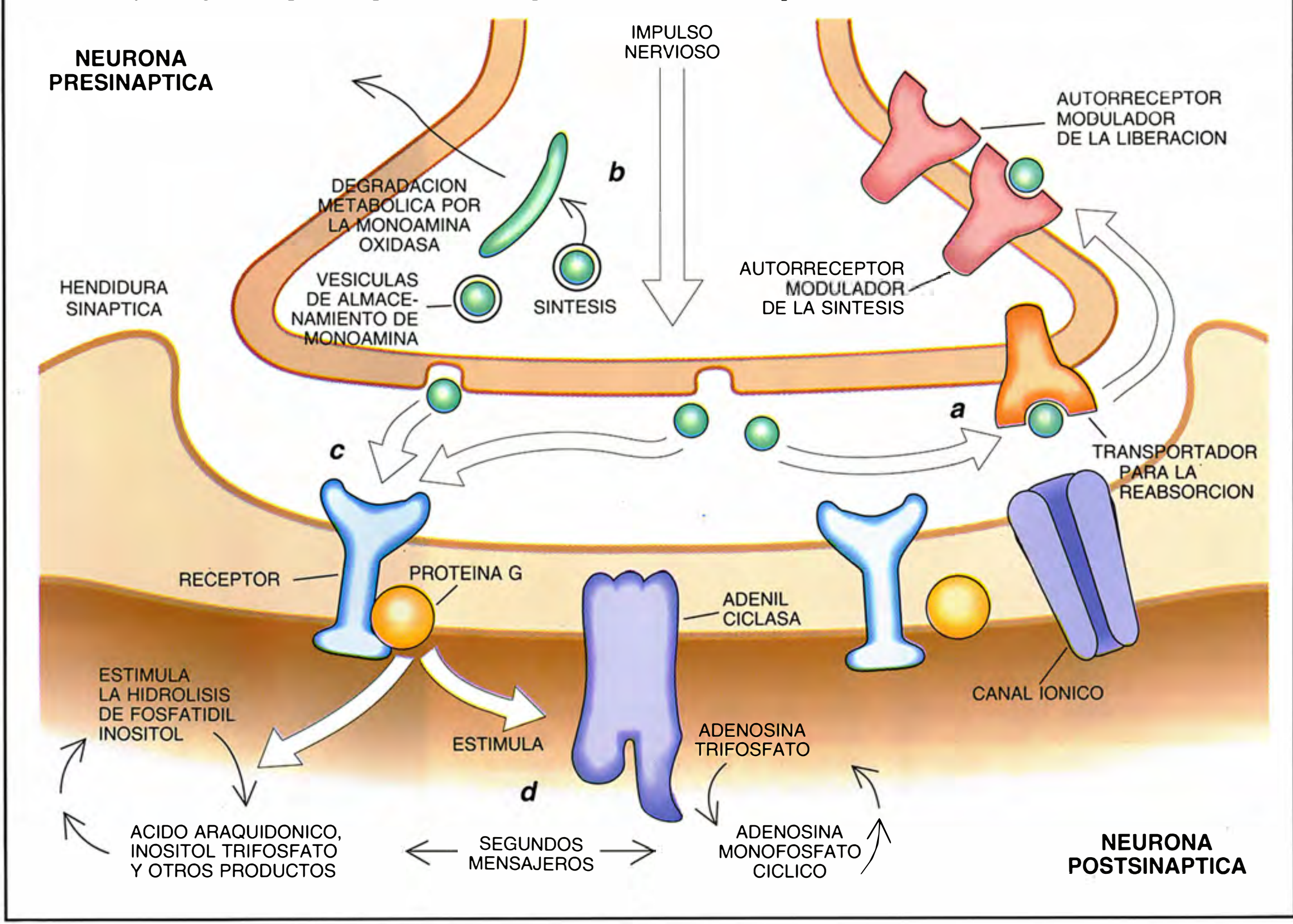




3. LA DEFICIENCIA FUNCIONAL se aprecia claramente en estas tomografías de barrido realizadas por emisión de positrones mientras se sometía a los sujetos a una prueba de estado de alerta. La prueba eleva el metabolismo de la corteza prefrontal en el voluntario normal (*arriba*), pero no en el paciente esquizofrénico (*abajo*). Facilitó los datos Monte S. Buchsbaum, de la Universidad de California en Irvine.

Medicinas para los trastornos mentales

Los fármacos pueden actuar sobre varios puntos de la sinapsis. Los antidepresivos que afectan a la célula presináptica incluyen aquellos que bloquean la reabsorción de monoaminas por parte de la célula (*a*). Estos fármacos incluyen antidepresivos tricíclicos, como la imipramina, que bloquea la reabsorción de varias monoaminas, y bloqueantes más específicos, como la fluoxetina, para la serotonina, y el bupropión, para la dopamina. Otros antidepresivos, los inhibidores de la monoamina oxidasa (*b*), obstaculizan el metabolismo de las monoaminas por parte de la célula presináptica. Los fármacos que afectan a la célula postsináptica incluyen agentes que bloquean los receptores de monoaminas o estimulan su capacidad de respuesta (*c*). El haloperidol, un antipsicótico, es un bloqueante del receptor de la dopamina. Por último, algunos fármacos afectan al segundo mensajero (*d*) que se produce normalmente después de que se active un receptor. Por ejemplo, el carbonato de litio, un agente antidepresivo y antimaniaco, actúa inhibiendo las síntesis del fosfatidil inositol. En este caso se sabe que el receptor postsináptico se acopla a una proteína G activadora; éste es su estado activado, que hace que se sintetice más moléculas de segundo mensajero, disparando cascadas moleculares que determinan el modo de respuesta de la célula sináptica.



Las nuevas técnicas de obtención de imágenes sacaron a la luz anomalías funcionales. En 1974, David H. Ingvar, del Hospital Clínico de Lund, observó la caída de flujo sanguíneo en el cerebro frontal de los enfermos esquizofrénicos, fenómeno que comporta una reducción de actividad neuronal allí; el dato se ha confirmado en varias ocasiones.

El grupo de Weinberger exhibe pruebas que vinculan las anomalías funcionales y estructurales con un rasgo cognitivo esquizofrénico. Hallaron que los sujetos normales experimentaban un aumento del flujo sanguíneo en la corteza cerebral prefrontal durante el test de la baraja de Wisconsin, prueba de memoria funcional y pensamiento abstracto, mientras que los esquizofrénicos evidenciaban un aumento menor del flujo y sacaban puntuaciones inferiores en el test. Más aún, los pacientes que poseían disminuidas las estructuras del hipocampo eran también los más deficitarios en flujo de sangre prefrontal. El hipocampo está conectado con la corteza prefrontal, que controla la memoria funcional

Los análisis postmórtem de pacientes esquizofrénicos han descubierto anomalías en ciertas células cerebrales y en su organización, en particular del lóbulo temporal. Pero no se aprecian las cicatrices residuales que cabría esperar de una infección, ni los trastornos progresan con el tiempo. De ahí que algunos consideren las anomalías consecuencia de una alteración del desarrollo, quizá de un fallo del crecimiento de las neuronas y del tendido de sus conexiones, o de un desvío anómalo de la "poda" neuronal que suele producirse entre los tres y los quinze años de edad.

¿Cómo explican esas anomalías los síntomas de la esquizofrenia? Al intervenir quirúrgicamente a pacientes no esquizofrénicos, Wilder G. Penfield, del Instituto Neurológico de Montreal, descubrió la relación de estructuras cerebrales con alucina-

ciones. (A menudo se procura mantener despiertos a estos pacientes para que ayuden así a determinar las funciones del tejido cerebral cercano al campo sobre el que el cirujano está interviniendo.) Penfield vio que, cuando tocaba con su electrodo de diagnóstico el lóbulo temporal, provocaba visiones y sonidos semejantes a alucinaciones.

La investigación posterior demostró que las partes frontales de la corteza cerebral reciben información sensorial altamente procesada y filtrada procedente de otras partes de la corteza. Esa información llega al sistema límbico y a otras estructuras que median la respuesta emocional, o la condicionan. Quizás ocurra entonces que la hiperactivación de la corteza temporal, u otras anomalías en el proceso de filtrado, produzcan las sensaciones que suelen experimentar los esquizofrénicos: alucinaciones auditivas y un sentimiento de invasión de todos los sentidos.

Las primeras medicaciones eficaces para la esquizofrenia y la depresión se descubrieron por pura casualidad, sin ningún conocimiento de sus efectos sobre la química del cerebro. La clorpromazina se desarrolló en los años cincuenta como anestésico en cirugía y resultó ser un agente que aliviaba los síntomas de la esquizofrenia y de la manía. Así, acabó convirtiéndose en el primer fármaco antipsicótico de uso generalizado. Se erigió en modelo para la síntesis de la imipramina, de la que se esperaba fuera agente antipsicótico; y resultó sumamente eficaz en el tratamiento de la depresión. El litio se introdujo en el tratamiento de la enfermedad maniacodepresiva después de que John Cade advirtiera en 1949 que las sales de litio sedaban a los roedores en su laboratorio australiano.

La profundización en el mecanismo de acción de los agentes antidepresivos comenzó con el estudio de la reserpina, fármaco derivado de *Rauwolfia serpentina*, planta usada en la medicina tradicional de la India. La reserpina fue uno de los primeros medicamentos eficaces para el tratamiento de la hipertensión. Los médicos observaron, sin embargo, que, a veces, provocaba una grave depresión, con resultado incluso de suicidio.

Los bioquímicos descubrieron que la reserpina provocaba la caída de monoaminas, neurotransmisores que comprenden la noradrenalina, la dopamina y la serotonina. Todos los fármacos antidepresivos conocidos hasta la mitad de los años sesenta concentraban eficazmente estas monoaminas en la sinapsis, bien inhibiendo su degradación metabólica, bien evitando su reabsorción del espacio sináptico.

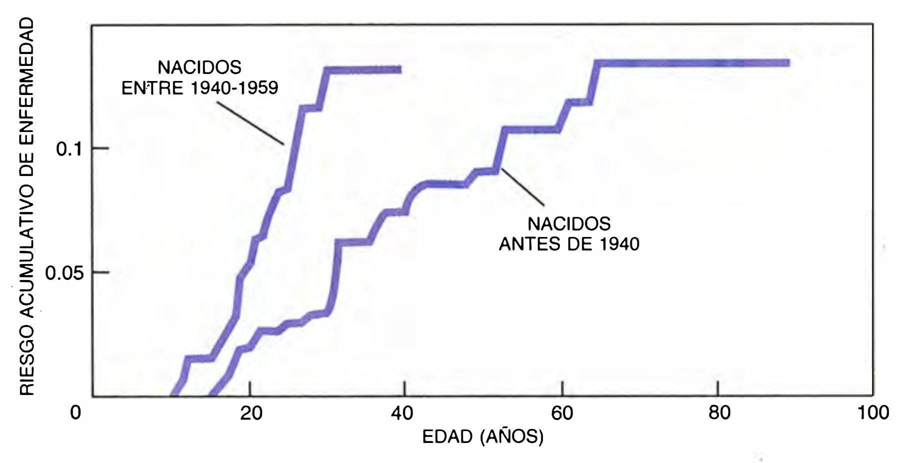
Este patrón llevó a Joseph J. Schildkraut, que entonces trabajaba en el Instituto Nacional de la Salud Mental, a proponer en 1965 que la depresión estaría asociada con un recorte en la disponibilidad sináptica de catecolaminas (noradrenalina y dopamina), particularmente de dopamina, y la manía se hallaría relacionada con un aumento de catecolaminas. Pero hay fármacos antidepresivos, así el iprindol, que no llevan consigo cambio alguno en la reabsorción o en el metabolismo de la noradrenalina.

Los farmacólogos dirigieron su atención más allá de los neurotransmisores para fijarse en las moléculas receptoras con las que se enlazan. Sabíase que la noradrenalina poseía receptores farmacológicamente distintos, los adrenoceptores. Pero sus experimentos de engarce de diversos fármacos antidepresivos en los receptores no produjeron los cambios esperados.

Fue entonces, en 1975, cuando Fridolin Sulser, de la Universidad de Vanderbilt, aportó una respuesta razonable; dejó de lado el enlace propiamente dicho para considerar la respuesta intracelular que provoca cierto tipo de ligamiento. Abordó, con su equipo, el mecanismo de estimulación, por la noradrenalina, de los beta-receptores; son éstos una clase de adrenoceptores que median la liberación de adenosina monofosfato cíclico en el interior de la célula nerviosa, molécula que opera entonces como segundo mensajero. Ahora bien, tras una administración prolongada de ciertos antidepresivos, incluido el iprindol, esta respuesta secundaria decae de manera progresiva. Casi todos los antidepresivos, incluidos los que se descubrieron después de que este hallazgo se publicara, producen este resultado. Y lo mismo ocurre con el tratamiento electroconvulsivo, un tratamiento muy eficaz de la depresión en el que se aplican electrochoques al cerebro para inducir crisis artificiales.

Para cada monoamina hay diversos receptores, cuyo elenco sigue creciendo con nuevos descubrimientos. Y cada hallazgo nos enseña algo nuevo sobre el modo de acción de los antidepresivos, así como de los cambios que inducen en los receptores y en los sistemas de segundos mensajeros. Muchos antidepresivos, aunque no todos, condicionan también las funciones reguladoras de otros receptores, incluidos los adrenoceptores postsinápticos y presinápticos, y ciertas subclases de los receptores de dopamina y de serotonina.

Esa pluralidad de acción de los fármacos induce a pensar en la intervención probable de clases varias de defectos biológicos en la enfermedad maniacodepresiva. Incluimos, entre los posibles defectos en la neurotransmisión, las anomalías de receptores y moléculas emparentadas, diversos componentes de las vías de los segundos mensajeros, proteínas que modulan el transporte iónico e indirectamente aumentan o disminuyen la actividad de los sistemas de



4. PREOCUPANTE TENDENCIA GENERACIONAL, que induce a pensar en un factor ambiental que fomenta la incidencia de los trastornos de talante en las personas predispuestas genéticamente. En estos gráficos se comparan dos grupos de parientes de pacientes bipolares, uno de los cuales corresponde a los nacidos antes de 1940 y el otro grupo a un período posterior. Para cada edad en la que la comparación fue posible, los nacidos más tarde tienen un riesgo bastante mayor de desarrollar la enfermedad bipolar o psicosis relacionadas.

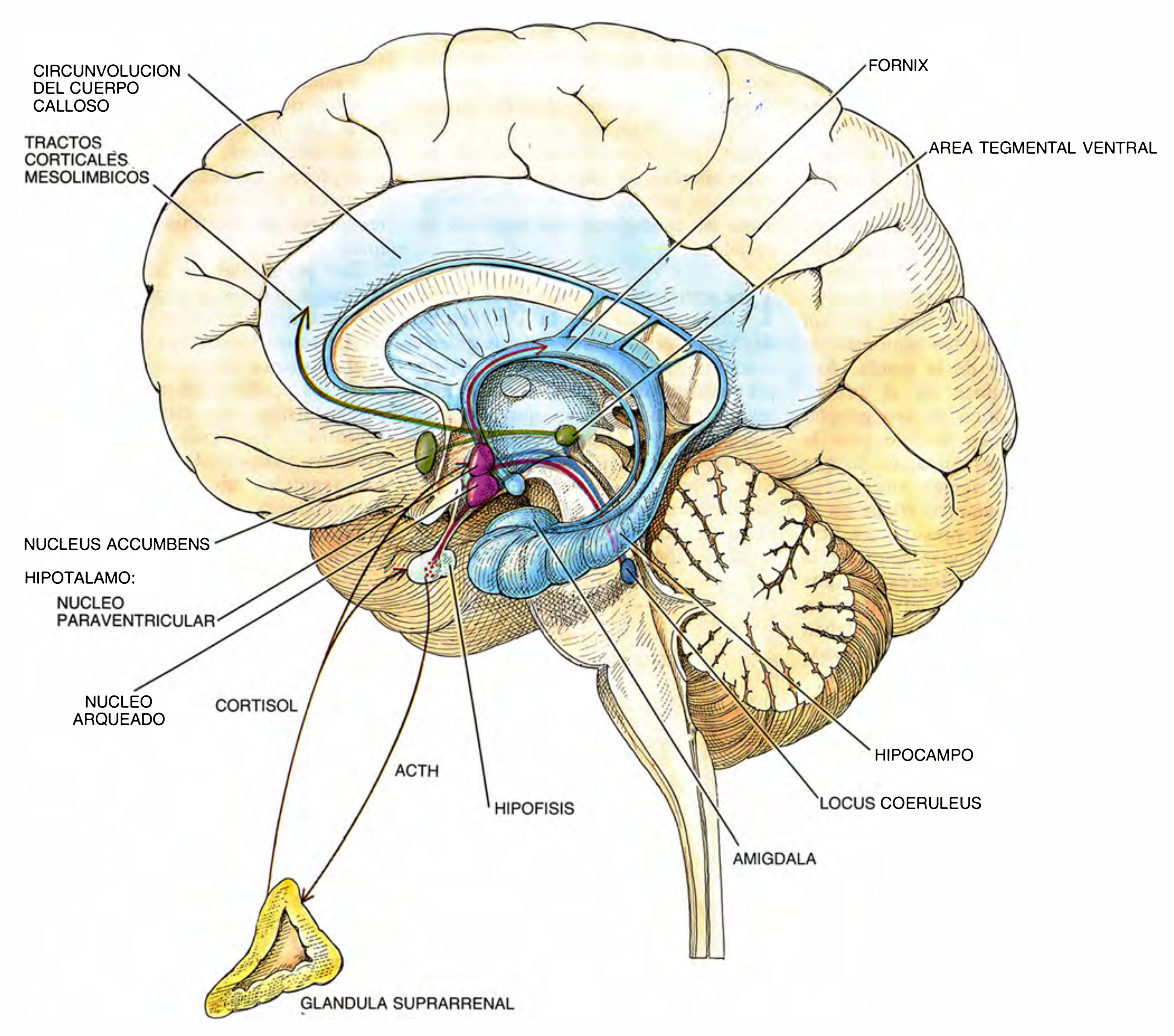
los segundos mensajeros y proteínas G que se acoplan a receptores y estimulan o inhiben segundos mensajeros intracelulares. Hasta ahora, sin embargo, no se han presentado pruebas directas de ninguna de esas anomalías moleculares en los pacientes.

En muchos de los maniacodepresivos, los episodios de enfermedad se hacen cada vez más frecuentes y ahondan su gravedad. Ese curso degradante sugirió a Robert M. Post, del Instituto Nacional de la Salud Mental, cierta comparación con el proceso experimental en el que se facilita la respuesta de manera progresiva: en el laboratorio se provocan convulsiones en los roedores mediante estímulos eléctricos de su cerebro; cada iteración de la prueba rebaja el umbral eléctrico de la siguiente crisis, lo que desemboca finalmente en la aparición de crisis espontáneas.

Para Post, ése era el curso seguido por la enfermedad maniacodepresiva. Cada episodio facilitaría el siguiente, mecanismo que explicaría la progresión de la enfermedad y los efectos deletéreos que se producen al interrumpir la administración de litio o la medicación anticonvulsiva. Después de la interrupción, los pacientes pueden dejar de responder a la medicación, una vez reanudada ésta, aun cuando anteriormente hubiera resultado eficaz.

Podemos también inferir ciertos aspectos de la biología de la esquizofrenia de la investigación sobre la acción bioquímica de los fármacos neurolépticos, entre ellos la clorpromazina. Arvid Carlsson, de la Universidad de Gotemburgo, buscó una explicación de las causas de la elevación de los productos de degradación de la dopamina que se produce en los animales a los que se administra este fármaco. Atribuyó ese efecto a una respuesta compensatoria de la neurona presináptica ante un bloqueo postsináptico.

Conforme se fueron conociendo las formas moleculares y farmacológicas de los receptores de dopamina, se vio con claridad que el receptor D_2 de la dopamina constituía el lugar principal de la acción de los



5. SISTEMA DEL ESTRES EN EL CEREBRO: se extiende desde el romboencéfalo e hipotálamo hasta zonas internas y externas del sistema límbico (*azul*). Comprende neuronas que poseen noradrenalina (*azul obscuro*), CRH (*rojo*) y dopamina (*verde*). La activación del sistema promueve cambios en el talante y en el humor, al tiempo que, indirectamente, facilita la secreción de cortisol por parte de las glándulas renales. La desactivación empieza en cuanto el cortisol se enlaza con los receptores hipotalámicos. Pero esa caída no ocurre en la condición depresiva, lo que significa una activación permanente.

medicamentos antipsicóticos. Algunos fármacos parecen actuar a través de interacciones con otros sistemas neurotransmisores; cítanse, entre esas interacciones, el equilibrio entre las vías nerviosas que contienen los receptores D_1 y D_2 de dopamina y el equilibrio entre las vías que contienen ciertos receptores de serotonina ($5HT_2$) y los receptores D_2 de dopamina.

Maria y Arvid Carlsson acaban de señalar que lo que caracteriza a la esquizofrenia es la alteración de un equilibrio entre neuronas dopaminérgicas, originadas en el mesencéfalo, y neuronas glutamatérgicas, generadas en la corteza cerebral. El desequilibrio podría provocar un exceso de dopamina, un déficit de glutamato o ambas cosas a la vez. La disminución de las neuronas glutamatérgicas sería coherente con la atrofia cortical manifiesta que se aprecia en la esquizofrenia. Esta teoría explicaría los efectos de las drogas que producen psicosis: el PCP, un alucinógeno, bloquea los receptores de glutamato, mientras que la anfetamina, cuyo uso crónico puede producir psicosis, estimula la liberación de dopamina.

El conocimiento de la acción bioquímica de estos fármacos abre una era en la que empiezan a elaborarse los medicamentos de acuerdo con una base lógica. En cuanto se supo que la clorpromazina bloqueaba los receptores de dopamina, se sintetizó el haloperidol, un bloqueante enérgico de los receptores de dopamina y escaso efecto sobre otros receptores. Asimismo, observado que el antidepresivo imipramina bloqueaba la reabsorción del neurotransmisor serotonina, se fabricó fluoxetina, que bloquea específicamente la reabsorción de serotonina y con capacidad muy restringida sobre la reabsorción de otras monoaminas.

La farmacología y la neurobiología continúan en ese diálogo fecundo. A lo largo de los últimos años, las pruebas clínicas han demostrado que la clozapina representa una ayuda para un 30 % de los pacientes esquizofrénicos que no responden a otra medicación antipsicótica o que presentan efectos colaterales intolerables. Las propiedades insólitas de este fármaco, como es su interacción específica con ciertos receptores de dopamina y de serotonina (D_4 y $5HT_2$), podrán orientarnos para entender un poco mejor la esquizofrenia.

Sabemos ya que en la depresión están involucrados los sistemas hormonales, en medida superior a lo imaginado. El cortisol, una hormona segregada por la corteza suprarrenal, constituye el esteroide circulante principal asociado con el estrés en el hombre. Muchos pacientes con depresiones graves muestran de manera persistente una elevación de los niveles del cortisol sanguíneo, indicio de una disfunción del sistema que normalmente lo controla.

George P. Chrousos, del Instituto Nacional de la Salud y del Desarrollo Infantil, y Philip W. Gold, del Instituto Nacional de la Salud Mental, interpretan este fallo como el resultado de una activación prolongada del sistema del estrés en el cerebro. Este sistema —un complejo de respuestas neuronales, hormonales e inmunológicas— entra en acción cuando una situación de estrés excita el cerebro, haciendo que sus centros hipotalámicos segreguen la hormona liberadora de corticotropina (CRH, del inglés corticotropin-releasing hormone). Este factor estimula a su vez la hipófisis, que se encuentra debajo del cerebro, y le incita a que produzca la hormona adrenocorticotropina (ACTH), que llega por la sangre hasta la corteza suprarrenal y estimula la liberación de cortisol. Este proceso se interrumpe cuando el exceso de cortisol alcanza sus receptores (receptores de glucocorticoides) en el cerebro y frenan allí la producción de CRH. En los pacientes deprimidos, sin embargo, Gold ha visto que la producción de CRH es excesiva y que no se consigue detenerla.

Las neuronas productoras de CRH situadas en el hipotálamo están reguladas principalmente por neuronas que contienen noradrenalina, originadas en el cerebro posterior. Estas neuronas de CRH y de noradrenalina sirven al sistema de estrés como estaciones centrales. Un conjunto de neuronas estimula al otro. Además, cada uno responde de manera semejante a muchos de los neurotransmisores y de los moduladores peptídicos de la neurotransmisión. Puesto que muchos fármacos antidepresivos condicionan el comportamiento de estos neurotransmisores, deben influir también en la regulación del sistema del estrés.

El sistema del estrés del cerebro marca el nivel de alerta y el tono emocional, dificulta la recuperación y análisis de tipos diversos de información y colabora al desencadenamiento de acciones específicas. Todas esas funciones se resienten en los pacientes deprimidos, y así los vemos tristes, con dificultad para concentrarse e incapaces de tomar decisiones.

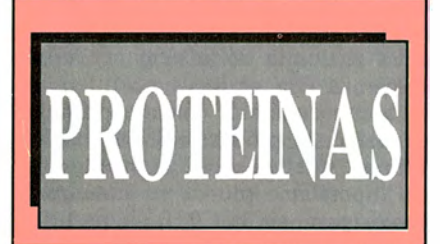
La anatomía del sistema de estrés comienza con el locus coeruleus en el romboencéfalo (fuente principal de neuronas productoras de noradrenalina) y el núcleo paraventricular del hipotálamo (donde se sintetiza la mayor parte de la CRH). A partir de ahí, las conexiones alcanzan el cerebro; estas conexiones incluyen las neuronas productoras de dopamina que se proyectan hacia el tracto dopaminérgico mesolímbico, que ayuda a controlar la motivación, la recompensa y el reforzamiento. La conexión de las neuronas de CRH con la amígdala y el hipocampo reviste interés para la recuperación de datos por parte de la memoria y el análisis emocional de la información pertinente para los episodios del entorno que inducen el estrés.

Los conceptos generales concernientes a la disgregación del sistema de estrés son aplicables a enfermedades psiquiátricas y de otro tipo. Habría que investigar mucho todavía antes de poder establecer la existencia de una relación causal entre los trastornos afectivos y el descontrol de la respuesta ante el estrés.

La genética molecular constituye un banco sólido donde someter a prueba la validez de las hipótesis sobre las bases biológicas de estas enfermedades, porque la predisposición a contraerlas resulta, casi con toda certeza, heredada. No es tarea fácil, habida cuenta de la complejidad que entraña la herencia en la esquizofrenia y en la enfermedad maniacodepresiva, ninguna de las cuales se transmite a través de un gen dominante o recesivo. Ha de presumirse que esas condiciones morbosas podrían resultar de la acción coordinada de varios genes situados en lugares diferentes (loci) o, alternativamente, de la heterogeneidad genética (en la que la misma enfermedad pueda deberse a una mutación en uno de varios loci).

Se pueden adoptar dos estrategias fundamentales para descubrir genes patógenos: investigar sistemáticamente cada uno de los cromosomas y centrar la atención en un gen determinado —como el de un receptor específico— que se sabe que codifica proteínas relacionadas con la enfermedad.

Hoy se dispone ya de marcadores de ADN para casi todos los segmentos de cada cromosoma. En la familia, cada progenitor contribuye con un segmento de uno u otro de los cromosomas en un par dado de cro-



mosomas del hijo. La enfermedad está ligada a un lugar del marcador en el mapa genético si, y solamente si, un segmento de un cromosoma ancestral se hereda de una manera constante junto con la enfermedad a través de todo el árbol genealógico. Siempre que exista vinculación al marcador, puede afirmarse que el gen de la enfermedad reside en algún sitio de ese segmento del cromosoma.

Este tipo de cartografía ha demostrado que, en una proporción elevada de las familias de pacientes con la enfermedad de Alzheimer, ésta se halla vinculada a marcadores del brazo largo del cromosoma 21. Ni en el caso de la enfermedad maniacodepresiva ni en el de la esquizofrenia se ha podido demostrar de manera concluyente la existencia de tales vinculaciones. En un estudio ampliamente divulgado referente a un árbol genealógico de los amish se vincula la enfermedad maniacodepresiva a marcadores en el cromosoma 11; en otro estudio sobre una serie de árboles genealógicos de Islandia e Inglaterra se vincula la esquizofrenia a marcadores en el cromosoma 5. Pero la investigación ulterior ha obligado a retirar las conclusiones de ese tenor, y hasta la fecha nadie ha podido confirmar dichas relaciones.

En más de una ocasión se ha vinculado la enfermedad maniacodepresiva a la punta del brazo largo del cromosoma X, pero esa vinculación sigue siendo objeto de controversia. Hay que esperar resultados más claros de los empeños internacionales puestos hoy en la cartografía del mapa genético de familias afectadas por la esquizofrenia o por la enfermedad maniacodepresiva.

Muchos genes que codifican las moléculas implicadas en la neurotransmisión son buenos candidatos sobre los que hacer recaer los defectos que subyacen en la enfermedad maniacodepresiva o en la esquizofrenia. En el Instituto Nacional de la Salud Mental, Margret R. Hoehe, Sevilla Detera-Wadleigh, Wade H. Berrettini, Pablo V. Gejman y uno de nosotros (Gershon) acometieron el rastreo de varios candidatos en una serie de 20 familias; en ese trabajo seguimos la pista de genes estructurales de muchos de los receptores aquí descritos, incluidos los genes del receptor de la noradrenalina (tres genes del receptor alfa y dos del beta), de la dopamina (D_2 y D_4) y los del receptor de los corticosteroides, y el gen de una subunidad de una proteína G ($G_{s\alpha}$). Otros estudiaron el receptor D_2 de la dopamina en familias afectadas por la esquizofrenia. Cualquier vinculación quedó totalmente excluida para cada uno de estos genes.

Cuando queda descartada la vinculación de un determinado gen con una enfermedad, puede concluirse que ninguna mutación en el supuesto candidato determina la herencia de la susceptibilidad a la enfermedad. Esta regla general se funda en los límites técnicos y estadísticos de nuestro poder para detectar o descartar una vinculación. Otros métodos distintos del análisis de la vinculación pueden permitir también la búsqueda de mutaciones en genes candidatos, y son muchos los genes que faltan todavía por examinar.

Es de esperar un adelanto sustancial en nuestro conocimiento de la biología de la esquizofrenia y de las afecciones del temperamento con el propio avance de la neurobiología y la genética. Entre los objetivos que se contemplan como alcanzables en un futuro no lejano se enumeran el desarrollo de pruebas diagnósticas para personas en grave riesgo de contraer esas enfermedades, tratamientos basados en lo que ya sabemos acerca de las alteraciones que llevan a la enfermedad, desciframiento de la interacción entre factores ambientales y cerebro en el desencadenamiento de la enfermedaad y, por último, preparación de una terapia genética.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

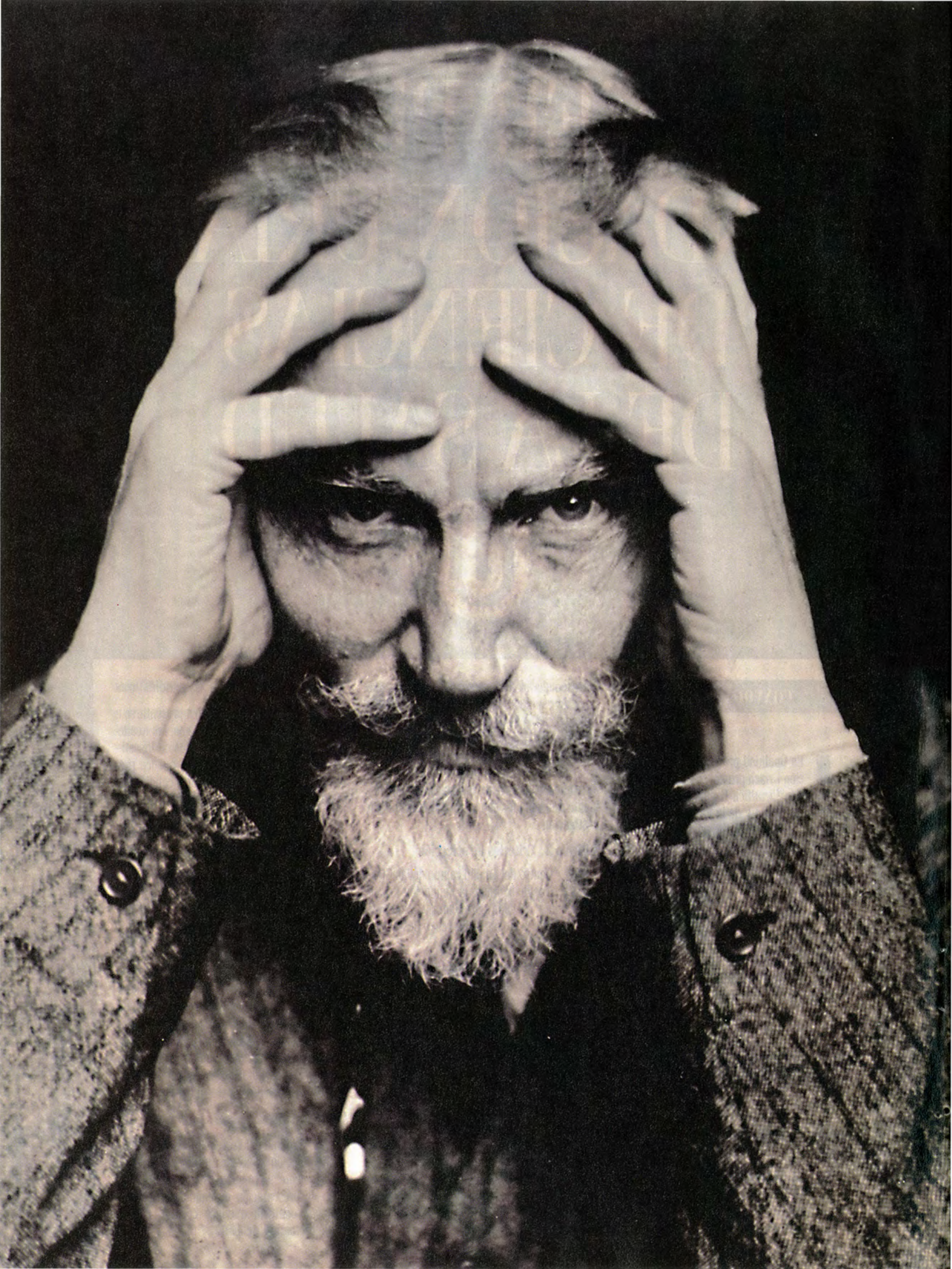
INTERACTIONS BETWEEN GLUTAMATERGIC AND MONOAMINERGIC SYSTEMS WITHIN THE BASAL GANGLIA–IMPLICATIONS FOR SCHIZOPHRENIA AND PARKINSON'S DISEASE. M. Carlsson y A. Carlsson en *Trends in Neurosciences*, vol. 13, n.º 7, págs. 272-276; julio de 1990.

GENETIC MAPPING OF COMMON DISEASES: THE CHALLENGES OF MANIC-DEPRESSIVE ILLNESS AND SCHIZOPHRENIA. E. S. Gershon, M. Martínez, L. R. Goldin y P. V. Gejman en *Trends in Genetics*, vol. 6, n.º 9, págs. 282-287; septiembre de 1990.

MANIC-DEPRESSIVE ILLNESS. Frederick K. Goodwin y Kay Redfield Jamison. Oxford University Press, 1990.

THE BIOCHEMICAL BASIS OF NEUROPHARMACOLOGY. Jack R. Cooper, Floyd E. Bloom y Robert H. Roth. Oxford University Press, 1991.

THE CONCEPTS OF STRESS AND STRESS SYSTEM DISORDERS: OVERVIEW OF PHYSICAL AND BEHAVIORAL HOMEOSTASIS. George P. Chrousos y Philip W. Gold en *Journal of the American Medical Association*, vol. 267, n.º 9, págs. 1244-1252; 4 de marzo de 1992.



Envejecimiento cerebral y mental

Cuando envejece, el cerebro sufre alteraciones químicas y se desgastan ciertas neuronas. Para mucha gente, sin embargo, esos cambios no suponen un descenso perceptible de la inteligencia

Dennis J. Selkoe

Reflexionemos, con Shakespeare, sobre la senectud. En *Como gustéis*, su memorable personaje Lord Jaques enumera siete edades del hombre, terminando con un trazo de tristeza:

El último acto, fin de esta extraña
y azarosa historia,
Es segunda puericia y mero olvido.

Para muchos de nosotros, igual que para el melancólico Jaques, la perspectiva del envejecimiento evoca la imagen de un ocaso inexorable y arrollador, una lenta marcha hacia la anulación mental y la muerte. Pero, ¿es inevitable el deterioro profundo del cerebro, y por ende de la mente?

No, es la respuesta. Verdad es que la ciencia nos enseña que, conforme nos alejamos de la juventud, hay moléculas y células del cerebro que funcionan cada vez peor, o desaparecen. Algunos de cuyos cambios pueden alterar la capacidad cognitiva, si sobrepasan ciertos umbrales críticos. Pero la investigación realizada mueve a pensar que el desgaste mental motivado por el daño acumulado no constituye, en absoluto, ningún rasgo consustancial de la longevidad.

La pérdida de consciencia en los ancianos síguese, probablemente, de alguna enfermedad específica que acelera o se suma al proceso de envejecimiento. En las naciones desarrolladas, la causa principal de demencia senil —pérdida de memoria y raciocinio en la vejez— reside en la enfermedad de Alzheimer. Otras causas son los accidentes cerebrovasculares y la enfermedad de Parkinson.

Los médicos no siempre pueden distinguir entre aquellos ancianos que manifiestan cierta pérdida de memoria, relativamente estable, y los que están dando los primeros pasos en la enfermedad de Alzheimer u otra demencia progresiva. Las investigaciones en curso sobre el proceso normal de envejecimiento y sobre las enfermedades mentales permitirán, sin duda, resolver el dilema y facilitarán el desarrollo de terapias lenitivas y preventivas. Para la mayoría de los estudiosos del envejecimiento cerebral, el fin último consiste en potenciar la calidad de su función en la vejez, no necesariamente prolongar la vida, aunque esto último podría ser una consecuencia de lo primero.

1. GEORGE BERNARD SHAW, que murió en 1950 a la edad de 94 años, escribió varias obras después de cumplir los noventa. Objetivo principal de investigación en el campo del envejecimiento cerebral es el concerniente a la extensión del número de personas que mantengan su vigor mental a lo largo de toda la vida.

El estudio de los cambios químicos y estructurales que tipifican el envejecimiento cerebral en ausencia de enfermedades nos enseña que se trata de cambios heterogéneos, como el propio cerebro. No se reduce éste a un conjunto de neuronas (células que transmiten señales), sino que posee también células de la glía (sirven de apoyo a las neuronas y coadyuvan en su reparación) y vasos sanguíneos.

Hay subgrupos de células y áreas del cerebro que son más propensas que otras a sufrir daños relacionados con la edad. Asimismo, el momento de aparición de las alteraciones físicas, su combinación y alcance, amén de los efectos que producen en el intelecto, difieren notablemente de una persona a otra. En general, sin embargo, se puede decir que la mayoría de las modificaciones estructurales y químicas de las que hablaremos se manifiestan entre los cincuenta y sesenta años. Algunas adquieren mayor vigor después de los 70. Como probablemente no exista un mecanismo unificador que explique lo que globalmente conocemos como senectud cerebral (disfunciones moleculares y celulares relacionadas con la edad), parece improbable que se dé con el elixir para demorar o invertir el proceso de decadencia.

Los cambios asociados con la edad se han estudiado sobre todo en las neuronas, células que, en general, no se multiplican después del nacimiento. A medida que envejecemos, va mermando nuestra cifra de neuronas cerebrales, pero sin acomodarse a ningún patrón fijo. A modo de botón de muestra, son muy pocas las neuronas que desaparecen en las áreas del hipotálamo que regulan la secreción de ciertas hormonas por la glándula hipofisaria.

Por contra, son bastantes las que tienden a desaparecer de la sustancia negra y el locus coeruleus. La enfermedad de Parkinson puede diezmar hasta un 70 por ciento o más de las neuronas de esas áreas, alterando seriamente la función motora. El envejecimiento por sí solo elimina muchas menos, aunque los individuos de edad avanzada con síntomas que recuerdan a la enfer-

DENNIS J. SELKOE recibió un premio en 1988 del Instituto Nacional de Geriatría por sus investigaciones sobre la enfermedad de Alzheimer. Es codirector del Centro de Enfermedades Neurológicas en Brigham, y del Hospital de la Mujer, de Boston. Es tambien profesor de neurología y neurociencia en la facultad de medicina de la Universidad de Harvard. Selkoe se licenció en medicina por la Universidad de Virginia. Este es su segundo artículo en *Investigación y Ciencia*.

medad de Parkinson —movimientos torpes y un andar curvado y arrastrapiés— pueden haber perdido hasta un 30 por ciento o un 40 por ciento del complemento celular original.

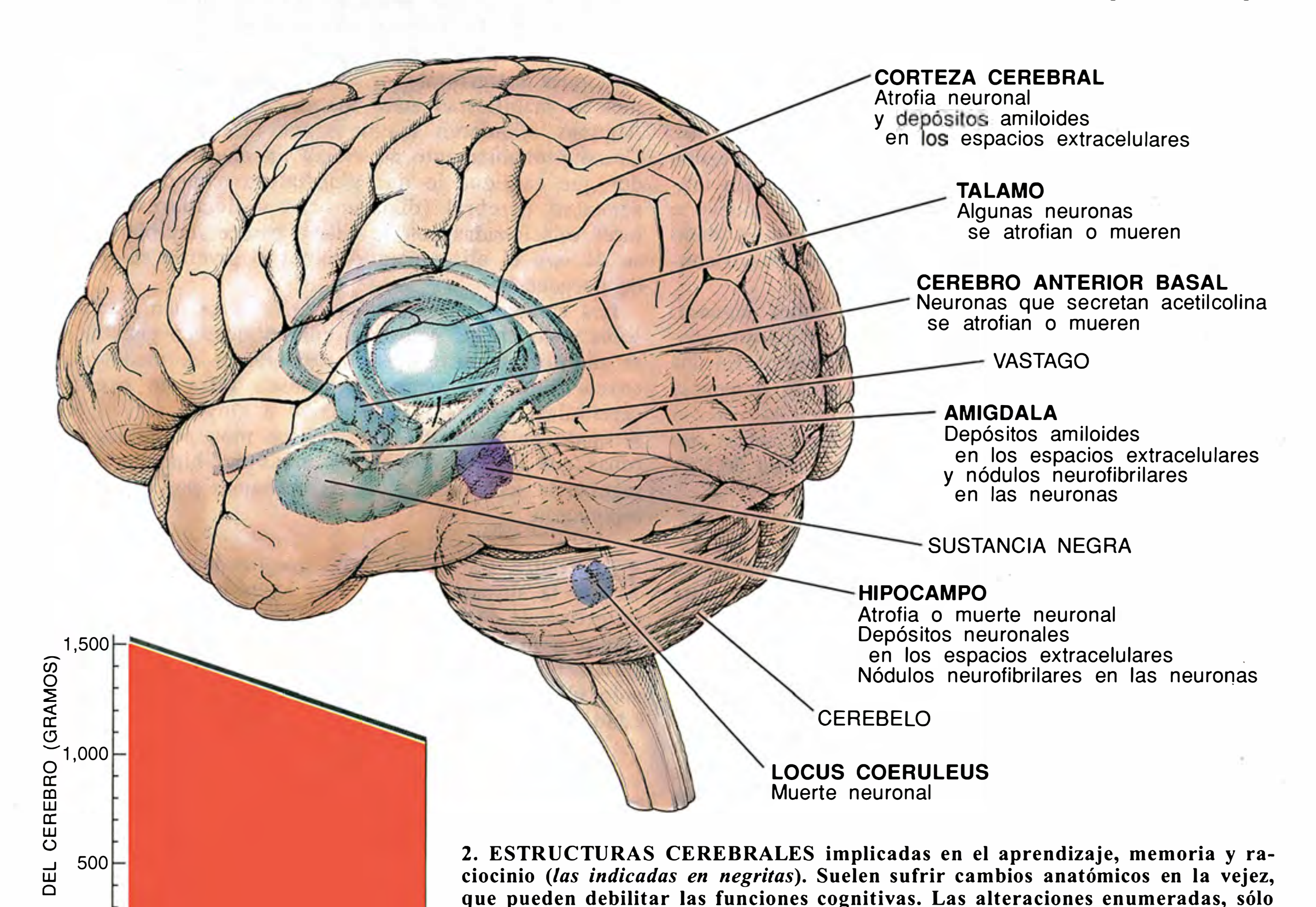
Algunas partes del sistema límbico, incluido el hipocampo, se resienten también, en diverso grado, de la muerte celular. (El sistema límbico es fundamental para el aprendizaje, la memoria y las emociones). Se ha calculado que aproximadamente un 5 por ciento de las neuronas del hipocampo desaparecen cada década en la segunda mitad de la vida. De acuerdo con esa cifra, se habrán perdido el 20 por ciento de las neuronas en ese período. Se trata, no obstante, de un desgaste desigual, que deja casi intactas ciertas áreas del hipocampo.

Aun cuando sobrevivan las neuronas, sus cuerpos celulares y sus complejas extensiones, los axones y las dendritas (colectivamente designadas neuritas), pueden atrofiarse. El axón de las neuronas envía señales a otras neuronas, a menudo distantes. Las dendritas, más abundantes y muy ramificadas, generalmente reciben señales de otras neuronas.

Con la edad, se suelen atrofiar las neuritas y los cuerpos celulares en ciertas áreas del cerebro importantes para el aprendizaje, memoria, planificación y otras funciones intelectuales complejas. Las neuronas grandes, en particular, se atrofian en regiones del hipocampo y corteza cerebral. Los cuerpos celulares y axones pueden degenerarse en determinadas neuronas secretoras de acetilcolina, que se proyectan desde la parte basal del prosencéfalo hacia el hipocampo y diversas áreas de la corteza. La acetilcolina constituye uno de los varios neurotransmisores que utilizan las neuronas para enviarse señales entre sí.

Pero no todos los cambios neuronales son destructivos por necesidad. Algunos pueden obedecer al esfuerzo de las neuronas supervivientes por compensar la pérdida o atrofia de otras neuronas y sus proyecciones. Paul. D. Coleman, Dorothy G. Flood y Stephen J. Buell, del hospital clínico adscrito a la facultad de medicina de la Universidad de Rochester, han observado un crecimiento neto de las dendritas en ciertas regiones del hipocampo y corteza entre los cuarenta y setenta años, seguido por una regresión de las dendritas en edades muy avanzadas (ochenta y noventa años). Postulan que el desarrollo dendrítico inicial refleja el esfuerzo de las neuronas viables por contrarrestar la pérdida de sus vecinas a causa de la edad. Esta capacidad compensadora falla, por lo que parece, en las neuronas muy viejas. Los ensayos con ratas adultas han demostrado una capacidad de desarrollo similar. Después de exponer los animales a ambientes estimuladores de la visión, aparecen en la corteza visual dendritas más largas y complejas.

Tales hallazgos resultan alentadores. Sugieren, por un lado, que el cerebro es capaz de un remodelamiento dinámico de sus conexiones neuronales, incluso en edades muy avanzadas. Insinúan, por otro, la po-

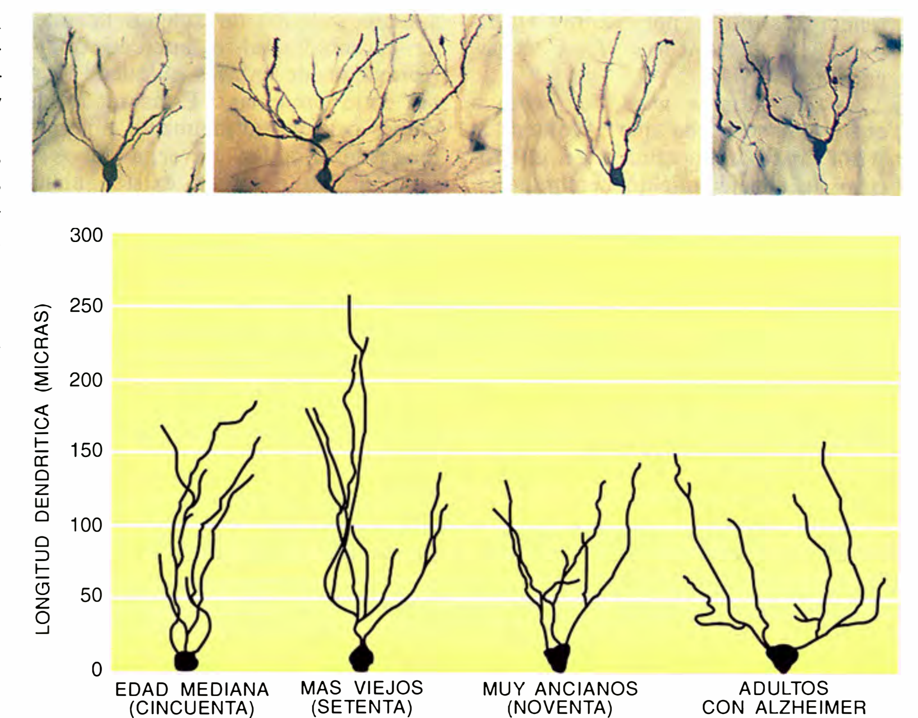


2. ESTRUCTURAS CEREBRALES implicadas en el aprendizaje, memoria y raciocinio (*las indicadas en negritas*). Suelen sufrir cambios anatómicos en la vejez, que pueden debilitar las funciones cognitivas. Las alteraciones enumeradas, sólo una muestra, generalmente se producen en determinadas partes de las estructuras afectadas. El peso del cerebro también mengua con la edad (*gráfica*). El grupo de Robert D. Terry, de la Universidad de California en San Diego, responsable de los datos representados en la gráfica, atribuye, en parte, la disminución a la atrofia de algunas neuronas.

sibilidad de terapias que aumenten dicha plasticidad. Queda por determinar la funcionalidad de las dendritas que aparecen en edades muy avanzadas.

Además de los cambios operados en el número y la estructura de sus cuerpos celulares y neuritas, las neuronas pueden sufrir alteraciones en su arquitectura interna. En ese orden, el citoplasma de ciertas células del hipocampo y otras áreas cerebrales vitales para la memoria y el aprendizaje pueden llenarse de ramilletes de filamentos proteínicos helicoidales (nódulos neurofibrilares). Un exceso de tales nódulos en esa y otras áreas del cerebro contribuye, se supone, a la demencia propia de la enfermedad de Alzheimer; se desconoce el alcance que puedan tener pequeñas cantidades de los mismos en cerebros sanos. El desarrollo de nódulos durante la senectud parece indicar que ciertas proteínas, en especial las del citoesqueleto (entramado interno de la célula), atraviesan cambios químicos que podrían perjudicar la función normal de las neuronas.

Abundando en ello, el citoplasma neuronal de muchas partes del cerebro se llena de gránulos con lipofuscina, un pigmento fluorescente que procede de membranas interiores ricas en lípidos no digeridas en su totalidad. Tampoco aquí hay acuerdo a la hora de decidir si los gránulos de lipofuscina dañan a las células o son meros indicadores de la longevidad.



3. NEURONAS DEL HIPOCAMPO (*fotografías*) teñidas, procedentes de cerebros humanos sanos de individuos alrededor de los cincuenta, setenta y noventa años, y de un paciente con enfermedad de Alzheimer: de izquierda a derecha. Dorothy G. Flood y Paul D. Coleman, del hospital clínico adscrito a la facultad de medicina de la Universidad de Rochester, han observado que la longitud media del árbol dendrítico (*formas ramificadas*) aumenta entre los cincuenta y setenta años en individuos sanos y experimenta una regresión alrededor de los noventa (*gráfica*). Ese desarrollo normal podría reflejar un intento del cerebro por compensar los cambios destructivos debidos a la edad. El crecimiento de las dendritas en los pacientes con Alzheimer no está relacionado con la edad.

Igual que las neuronas, también se resienten las células de la glía, que desempeñan un papel de apoyo en las funciones cerebrales. Robert D. Terry, de la Universidad de California en San Diego, y otros investigadores han comprobado que los astrocitos fibrosos aumentan constantemente de tamaño y número después de los sesenta. La proliferación de estas células, que son capaces de liberar diversos factores que promueven el crecimiento neuronal y neurítico, tiene consecuencias desconocidas. Quizá represente de nuevo un intento del cerebro por compensar el paulatino declive numérico y estructural de las neuronas.

Asistimos a cambios en las áreas interneuronales. En humanos, monos, perros y otros animales, los espacios extracelulares del hipocampo, corteza cerebral y otras regiones del cerebro, suelen acumular cantidades moderadas de placas seniles. Estos depósitos esféricos, de lento desarrollo, son en un principio agregados de una molécula pequeña, la proteína amiloide beta, polipéptido que también se acumula en vasos sanguíneos dispersos por esas regiones y en las meninges, tejido conectivo que cubre el cerebro.

Ignoramos qué células originan estos depósitos de proteína y qué efecto tiene dicha acumulación sobre las neuronas vecinas en los ancianos sanos. Quizá muy pronto se pueda responder a esos interrogantes, ya que la acumulación espectacular de proteínas amiloides que se observa en pacientes con Alzheimer se ha visto aupada al primer plano de la investigación.

Las alteraciones estructurales observadas en el envejecimiento cerebral resultan de cambios deletéreos en la actividad o concentración de moléculas que son importantes para la integridad y funcionamiento de las células. Una de las teorías más venerables defiende que las células envejecen por culpa de la lenta acumulación de defectos en su ADN, que es el material del que están hechos los genes. Los genes portan las instrucciones químicas que informan con precisión a las células sobre la síntesis de proteínas. En algún punto, esgrime la teoría, los daños causados al ADN merman la calidad o cantidad de proteínas de interés (ciertas enzimas). Del mismo modo, el daño puede incrementar la actividad o cantidad de proteínas indeseables (las que promueven el desarrollo de cánceres).

Hasta hace poco, las investigaciones genéticas se centraban, de forma casi exclusiva, en el ADN cromosómico nuclear, que son las largas cadenas de ADN helicoidal, donde se ubican los genes determinantes de las proteínas celulares. Indicaban esos trabajos que la maquinaria enzimática diseñada para escindir y reparar los errores presentes en el ADN nuclear perdían eficacia al final de la vida, y quizá también en ciertas enfermedades cerebrales. Se han aducido, asimismo, pruebas de que los controles celulares que gobiernan la actividad genética pueden relajarse durante el envejecimiento. Un posible mecanismo podría estribar en la eliminación de grupos metilo (CH_3) de ciertas partes de la molécula de ADN [*véase* "Una he-

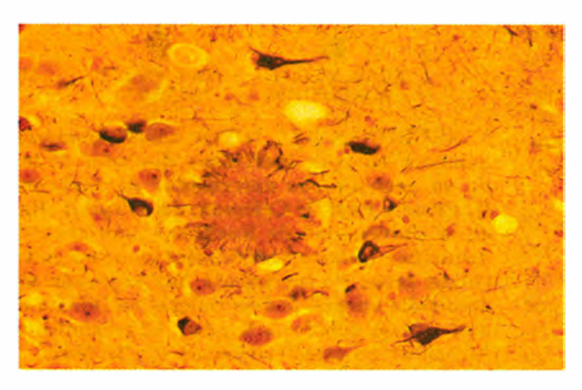
rencia distinta", por Robin Holliday; INVESTIGACION Y CIENCIA, agosto de 1989].

En los últimos años, ha cobrado cuerpo la sospecha que involucra al ADN de las mitocondrias en el proceso de envejecimiento cerebral. Estos orgánulos son "centrales" que suministran a la célula la energía que necesitan. Contienen su propio ADN, que porta instrucciones para fabricar 13 proteínas necesarias para generar energía. Si el ADN mitocondrial pierde eficacia gradualmente, las consecuencias pueden ser la producción de proteínas mitocondriales defectuosas, o la eliminación de dichas proteínas.

Entre las pruebas que adjudican un papel causal al ADN mitocondrial en cambios asociados con el envejecimiento se cita la proclividad del mismo al deterioro, mayor que en el caso del ADN nuclear; débese ello, quizás, a la naturaleza de la maquinaria reparadora del ADN que, en los orgánulos, es menos eficaz que en el núcleo. Además, el ADN mitocondrial se halla tal vez más expuesto a la acción de los radicales libres, que son compuestos oxigenados altamente reactivos y constituyen un subproducto continuo de las reacciones que realizan las mitocondrias para producir energía. Los radicales libres surgen también en otros procesos celulares y en respuesta a las radiaciones ionizantes. Oxidan, esto es, añaden átomos de oxígeno a las moléculas, modificando su comportamiento.

Se ha descubierto que, en cerebros de rata, la concentración de una enzima muy importante determinada por el ADN mitocondrial, la oxidasa del citocromo, disminuye con la edad. Varios investigadores han identificado también deleciones específicas en segmentos del ADN mitocondrial en cerebros envejecidos y en pacientes con ciertos desórdenes cerebrales asociados con la edad, como la enfermedad de Parkinson.

Aun cuando la mayoría de los genes nucleares y mitocondriales permanecen inalterados y producen las cantidades apropiadas de proteínas normales, modificaciones posteriores de las proteínas pueden producir daños moleculares en la vejez. Las proteínas pueden sufrir distintas modificaciones químicas, como la oxidación de ciertos aminoácidos, glicosilación (adición de cadenas laterales de carbohidratos) o interconexiones (formación de enlaces químicos fuertes entre proteínas). Estas modificaciones ocurren normalmente y permiten a la proteína llevar a cabo su función. No obstante, existen abundantes pruebas de que, a medida que se envejece, muchas proteínas acumulan cambios inútiles. Así, los niveles de proteínas oxidadas en células epiteliales humanas y células de cerebro de rata aumentan progresivamente con la edad. En ratas muy viejas, tales proteínas pueden representar el 30 por ciento o 50 por ciento del total del contenido proteínico de la célula. Las células de adultos jóvenes con progeria, un síndrome raro caracterizado por un prematuro envejecimiento de muchos tejidos corporales, contiene niveles de proteínas oxidadas que se aproximan a los encontrados en ancianos sanos de ochenta años.



4. TEJIDO CEREBRAL de un hombre de 69 años, cribado con las clásicas lesiones de la enfermedad de Alzheimer: placas seniles y nódulos neurofibrilares. La placa visible en este fragmento (*esfera grande de color dorado oscuro*) contiene proteína amiloide beta y, en la periferia, axones y dendritas dañadas (*garabatos oscuros*). Los nódulos, que son fibrillas enrolladas que llenan el citoplasma, confieren a las células una apariencia negruzca (*pequeñas manchas oscuras*). Las placas y los nódulos aparecen en los cerebros sanos de los adultos de edad avanzada, pero en cuantía mucho menor y en regiones muy limitadas.

Por ser las proteínas que catalizan muchas de las principales reacciones químicas, las enzimas celulares han centrado la atención. Varias enzimas que sintetizan neurotransmisores, o sus receptores, se vuelven menos activas a medida que el individuo envejece. En algunas de esas enzimas, las modificaciones postsintéticas pueden faltar parcialmente.

Resulta una cruel ironía que las proteasas, enzimas responsables de la degradación de proteínas oxidadas, entre otras, también se oxiden y pierdan actividad. El problema de las proteasas dañadas, malo en sí, puede agravarse si decaen los niveles de superoxidodismutasa y catalasa, enzimas éstas encargadas de inactivar radicales libres y defender diversos tipos de moléculas contra los daños oxidativos. Al menos en ratas, escasean progresivamente con la edad.

Los grupos de John M. Carney, de la Universidad de Kentucky, y de Robert A. Floyd, de la Fundación para Investigaciones Médicas de Oklahoma, han aportado recientemente algunas de las primeras pruebas de que dicha oxidación puede conducir a una pérdida de la función mental. Comparando jerbos jóvenes y viejos, demostraron la presencia en los segundos de un número significativamente mayor de proteínas oxidadas. Este incremento iba acompañado de un descenso en la actividad de ciertas enzimas críticas. Además, los animales viejos tenían más problemas que los jóvenes a la hora de orientarse en un laberinto radial.

Cuando inyectaron a los jerbos viejos un compuesto (*N-tert*-butil-α-fenilnitrona) que inactiva los radicales libres de oxígeno y que rebaja, por tanto, la oxidación, cayeron los niveles de proteínas oxidadas, y la actividad de las enzimas alcanzó los niveles característicos de los animales jóvenes. Además, con las mejoras bioquímicas se recuperaba la destreza juvenil en el recorrido laberíntico. Cuando se detenía la terapia, las cantidades de proteínas oxidadas y la actividad enzimática volvían a ser las propias de los animales viejos.

Muchas moléculas no proteínicas de interés cerebral cambian de manera notable su estructura o varían su concentración durante el envejecimiento. Hay pruebas de que las largas cadenas de átomos de carbono que integran los lípidos de las membranas que envuelven a las células y a los orgánulos internos sufren modificaciones químicas. Lo vemos en la oxidación destructiva causada por radicales libres; al trastornarse la composición de la membrana, se modifica su comportamiento.

En esa línea, se ha comprobado que, con la edad, se produce un descenso en la fluidez de las membranas de los sinaptosomas, que son unas pequeñas vesículas neuronales implicadas en el almacenamiento y liberación de neurotransmisores. También se producen

cambios en la composición lipídica de la mielina que recubre y aísla a los axones. Las alteraciones de la mielina pueden tener un efecto apreciable sobre la velocidad y eficacia con la que las fibras nerviosas propagan los impulsos eléctricos a distancias largas.

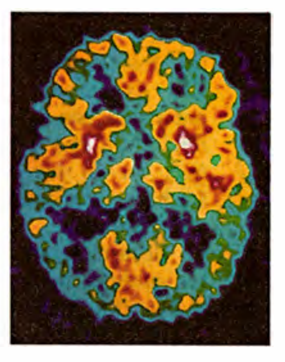
Los cambios moleculares aquí aludidos constituyen sólo una pequeña muestra de los encontrados en los cerebros viejos de humanos y otros mamíferos. A la hora de buscar el sentido de tales alteraciones nos encontramos con el problema de saber cuál es la causa y cuál el efecto. Por ejemplo, hay pocas dudas de que con el paso de los años se acumulan daños en el ADN. Pero, ¿son los daños los que determinan que aumente el grado de oxidación de las enzimas, o se produce primero la oxidación y ello repercute en el ADN? Lo más probable es que ambas cosas sean ciertas. Cuando se ponen en marcha muchos procesos, éstos indudablemente afectan a otros, iniciándose toda una compleja cascada de eventos.

De parejo interés es la cuestión de los efectos que ejercen sobre la mente los cambios anatómicos y fisiológicos relacionados con la edad. Para mucha gente, la respuesta puede ser "muy pocos". Hasta que no podamos registrar el funcionamiento mental de un número grande de personas de edad muy avanzada y logremos correlacionarlo con los cambios químicos estructurales en sus cerebros, cualquier relación entre alteraciones físicas específicas y disfunciones del intelecto seguirá siendo puro misterio.

Sabemos que las personas exentas de la enfermedad de Alzheimer y de cualquier otra condición morbosa cerebral apenas evidencian alteraciones anatómicas y fisiológicas. En muchos estudios donde aparece una deficiencia neuroquímica asociada con la edad, como la reducción en la actividad de una enzima o en los niveles de ciertas proteínas o moléculas de ARN, las mediciones que se obtienen en las personas de edad avanzada están entre un 5 por ciento y un 30 por ciento menos que las obtenidas para adultos más jóvenes. El grado de pérdida neuronal en varias regiones del cerebro es del mismo orden.

Aunque una pérdida del 30 % puede parecer muy alta, ese descenso gradual no parece ejercer especiales efectos prácticos sobre la mente. De hecho, las imágenes obtenidas con la cámara de positrones (TEP) indican que los cerebros de personas de ochenta años, sanas, desarrollan pareja actividad que los cerebros de jóvenes veinteañeros. Igual que ocurre con otros órganos, el cerebro parece tener considerables reservas fisiológicas y tolera pequeñas pérdidas de función neuronal.

Los estudios epidemiológicos y psicológicos dibujan una situación similar. Las estimaciones de frecuencias de demencia varían, pero las más directas, procedentes de un estudio "puerta a puerta" realizado por el grupo de Denis A. Evans, de la facultad de medicina de Harvard, indican que, en conjunto, el 90 por ciento de las personas mayores de 65 años goza de buena salud mental. Evans y sus colaboradores publicaron en 1991 que menos del 5 por ciento de los individuos con edades comprendidas entre 65 y 75 años presentaban síntomas de demencia, un carácter que afecta a casi el 20 por ciento de los individuos entre 75 y 85 años. La cifra sube a casi el 50 por ciento en los mayores de 85 años (dos veces más que en otras estimaciones). Si bien los datos son preocupantes para los mayores de 75 años, del estudio cabe deducir también que un buen número de personas se libra de los principales trastornos cognitivos en sus últimos años.



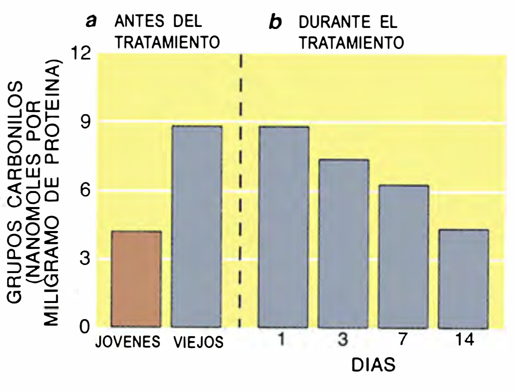
5. IMAGENES DE CEREBROS obtenidas con la cámara de positrones. Corresponden a un adulto sano (*izquierda*) y a un enfermo de Alzheimer (*derecha*), para destacar las diferencias. El exceso de sombras oscuras en la segunda imagen denuncia el deterioro que sufre la actividad cerebral.

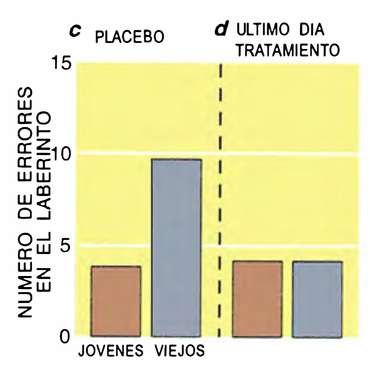
Los análisis sobre el rendimiento de los ancianos sanos llevan a conclusiones similares. Por ejemplo, Arthur L. Benton, Daniel Tranel y Antonio R. Damasio, de la facultad de medicina de la Universidad de Iowa, han comprobado que, cuando las personas de 70 a 80 años mantienen una buena salud, su rendimiento en las pruebas de memoria, percepción y lenguaje disminuye sólo levemente.

Lo que sí han descubierto varios trabajos es una disminución de la velocidad de ciertos aspectos del procesamiento cognitivo. En efecto, los septuagenarios pueden mostrarse incapaces de recordar con rapidez determinados detalles de algo ocurrido con anterioridad (una fecha o un lugar), pero suelen acordarse de ello minutos u horas más tarde. Con tiempo suficiente y un ambiente que disminuya la ansiedad, la mayoría de la gente anciana, sana, responde con idoneidad similar a la de los adultos jóvenes o de mediana edad en las pruebas de habilidad mental. Mientras más compleja sea la tarea (por ejemplo, un problema matemático con muchos pasos), más probable será que las personas adultas de edad avanzada y sanas la resuelvan peor que los adultos más jóvenes. Un mensaje de moderado optimismo se desprende de muchas investigaciones sobre el proceso normal de envejecimiento: es posible no aprender o recordar rápidamente cuando se tienen muchos años, pero, si se está sano, se aprende y se memoriza bien.

En su conjunto, pues, los descubrimientos físicos, epidemiológicos y psicológicos sugieren que un descenso medio o moderado en la memoria o en la velocidad de procesamiento intelectual podría estar relacionado con una acumulación gradual de cambios anatómicos y fisiológicos normales en el cerebro durante el proceso de envejecimiento. Por su parte, las demencias parecen nacer de cambios más específicos y mayores en subgrupos de neuronas y en los circuitos neuronales. En otras palabras, detrás de la demencia senil se encuentran siempre enfermedades con distintos orígenes y mecanismos. Y es legítimo preguntarse la razón de que se esté más expuesto con los años a ciertas perturbaciones cerebrales, como la enfermedad de Alzheimer; pero en muchos casos ignoramos la causa.

Por ser, y con mucho, la enfermedad de Alzheimer motivo frecuente de las alteraciones intelectuales graves en la tercera edad, vamos a revisar brevemente las últimas investigaciones sobre su origen, desarrollo y tratamiento. Para nuestra fortuna se trata de un campo que ha







6. MEDICIONES QUIMICAS en cerebros de jerbos. Los resultados sugieren la reversibilidad de ciertos cambios relacionados con la edad. John M. Carney, de la Universidad de Kentucky, y Robert A. Floyd, de la Fundación para Investigaciones Médicas, de Oklahoma, han encontrado que el número de grupos carbonilo presentes en las proteínas cerebrales (un marcador del grado de oxidación de las proteínas) en jerbos viejos (*barras azules en a*) es mayor que en los jerbos jóvenes (*barras marrones*). Pero los niveles descienden tras el tratamiento con una droga que inactiva a ciertos agentes químicos oxidantes (*b*). Los jerbos viejos son más torpes que los jóvenes en un laberinto radial (*c*), como el de la fotografía. Tras el tratamiento, el número de errores es menor (*d*). La aparente mejoría en la memoria a corto plazo alimenta la esperanza de que los compuestos antioxidantes puedan un día ayudar a proteger la mente de los ancianos.

progresado notablemente en los últimos años.

El origen de la enfermedad de Alzheimer constituyó, hasta hace poco, un auténtico enigma. Los rápidos avances experimentados por muchos laboratorios en el análisis de la química y biología molecular de los depósitos de amiloides beta posibilitaron la identificación del origen molecular de esta enfermedad, compleja y devastadora. En 1991, Alison M. Goate y John A. Hardy y sus colegas, del Hospital londinense de St. Mary, revelaron la implicación de mutaciones genéticas en ciertos casos, lo que han confirmado otras investigaciones posteriores.

Estas mutaciones ocurren en el gen que determina el precursor de la proteína amiloide beta, o APP beta. A partir del precursor se forma la proteína amiloide beta, responsable de las placas seniles y de los depósitos amiloides vasculares. Aunque se desconoce aún la función normal de la APP-beta, hemos hallado que el precursor se sintetiza en la mayoría de las células del cuerpo. Sabemos tambien que la versión mutada acelera la constitución de los depósitos extracelulares y vasculares del segmento amiloide beta. Algunas mutaciones determinan que la acumulación amiloide sea mayor o más rápida. La diversa celeridad de las formaciones explicaría, parcialmente, que algunas personas presenten los síntomas antes que otras.

Las investigaciones sobre el síndrome de Down han contribuido de forma destacada al progreso de la ciencia. Quienes muestran el síndrome nacen con tres copias del cromosoma 21 (donde se localiza el gen de la APP-beta), y no las dos normales. Estos individuos desarrollan una cantidad considerable de placas seniles y nódulos neurofibrilares entre los cuarenta y cincuenta años. Los exámenes neuropatológicos de pacientes con síndrome de Down fallecidos a una edad temprana revelan que, en su juventud, comenzaron a formarse depósitos amorfos de proteína amiloide, décadas antes de que se desarrollaran las placas seniles, los nódulos neurofibrilares y los indicios de demencia. Tan importante descubrimiento, unido al de las mutaciones APP-beta en la enfermedad de Alzheimer, deja claro que los depósitos de proteínas amiloides pueden servir de evento seminal en algunos de los casos de Alzheimer, si no en todos.

Se desconoce el mecanismo en virtud del cual la proteína, inerte en un comienzo, desencadena, transcurrido un largo intervalo de tiempo, los grandes cambios estructurales y bioquímicos en axones, dendritas, cuerpos celulares de las neuronas y células de la glía, que secuestran la mente de las víctimas del Alzheimer.

Cabe la posibilidad de que la proteína, ella misma, permanezca inerte, si bien, y en la medida en que se va acumulando con los años, atraiga a otro tipo de moléculas hacia los depósitos. Estas otras moléculas minarían las neuronas y glía de los alrededores. De acuerdo con una hipótesis alternativa, en cuanto la proteína amiloide alcanzara concentraciones críticas, dañaría directamente a las neuronas y glía vecinas, o las debilitaría ante procesos nocivos leves que acontezcan en el cerebro.

En cualquier caso, el trabajo de Damasio, Bradely T. Hyman y Gary W. Van Hoesen en Iowa, y del equipo de John Morrison en Monte Sinaí, entre otros, ha demostrado que la acumulación de proteína amiloide, junto con la formación de nódulos neurofibrilares y otros cambios estructurales en las neuronas y sus proyecciones, fomentan la desconexión progresiva de los circuitos neuronales que controlan la memoria y el juicio. Con los años, el sistema límbico y las cortezas de asociación, vitales para la organización de los procesos mentales, parecen quedarse cada vez más aislados de las demás áreas neurales. Esta desconexión contribuye al desajuste de la memoria, juicio, capacidad de abstracción y lenguaje, una situación habitual en los pacientes con Alzheimer. Como la mayoría de las funciones motoras y sensitivas permanecen activas hasta las etapas finales de la enfermedad, los cambios producen la clásica y trágica situación de una persona que puede andar, hablar y comer, pero que está ausente del mundo que le rodea.

A pesar de los progresos reseñados, permanecen abiertas cuestiones del máximo interés. ¿Cómo pueden determinar las mutaciones en el gen de la APP-beta una aceleración de los depósitos amiloides en comparación con el lento ritmo de deposición observado en los ancianos normales? ¿Por qué los depósitos se limitan al cerebro, cuando la inmensa mayoría de los tejidos sintetizan el precursor amiloide? ¿Qué células son las que segregan los devastadores fragmentos amiloides? ¿Por qué en algunas neuronas de ciertas regiones del cerebro, como el hipocampo,

se observa una sorprendente reacción ante la presencia de la proteína amiloide, mientras que en otras, como el cerebelo, la reacción es débil o nula? Y lo que es más importante, ¿cómo impedir la terrible destrucción?

Queda, además, el problema de cómo aproximarse al envejecimiento de la mente. Probablemente no exista un remedio único para bloquear todos los potenciales estragos inherentes a una gran longevidad, según subrayan los resultados de muchos ensayos clínicos con vitaminas, minerales y otros compuestos administrados para "reforzar" reacciones bioquímicas en el cerebro o incrementar el flujo sanguíneo. Estas sustancias han provocado una escasa o nula mejoría cognitiva en ancianos, dementes o no.

Un "remedio casero" razonable sería mantenerse en forma. El grupo de Robert E. Dustman, de la Universidad de Utah, y otros han demostrado que las personas mayores que practican regularmente ejercicios aeróbicos rinden mejor en las pruebas cognitivas que las personas sedentarias de la misma edad.

Deben evitarse los agentes que, como el alcohol, entorpecen la actividad del sistema nervioso, y andar con precaución a la hora de prescribir a los ancianos medicamentos que actúan sobre el cerebro. Las pruebas clínicas y experimentales demuestran que las personas mayores de 60 años suelen mostrarse especialmente sensibles a las benzodiazepinas (como el sedante Valium) y otros muchos depresores y estimulantes del sistema nervioso central. Comparados con los adultos jóvenes, los mayores manifiestan una menor capacidad de raciocinio cuando ingieren ese tipo de drogas, sus efectos son más duraderos y reaccionan con más fuerza a dosis bajas. Estos efectos indeseables sobre la cognición son aún mayores en las personas afectadas por alguna demencia.

Persiste abierto el debate de si mantener o incrementar la actividad mental puede frenar el paulatino declive cognitivo de los años finales de vida: seguimos sin tener datos rigurosos al respecto.

Se ignora, asimismo, el efecto que pueda ejercer sobre la función cerebral una dieta restrictiva, a pesar de su consideración generalizada como potencial antídoto contra el envejecimiento. Se ha demostrado que una dieta equilibrada desde el punto de vista nutritivo, y muy baja en calorías, retrasa la aparición de enfermedades asociadas con la edad y aumenta la vida media de muchos mamíferos inferiores. En algunos estudios, ratas alimentadas con dietas restrictivas presentaban menos cambios neuroquímicos en sus cerebros al final de la vida que sus compañeras que recibieron mejor alimentación; además, eran más diestras en las pruebas de laberinto.

El equipo de Alan Peters, de la facultad de medicina de la Universidad de Boston, mantuvo ratas con un régimen muy bajo en calorías durante un período de cuatro años, uno más de lo que suelen vivir. Los técnicos comprobaron la pérdida de neuronas y la aparición de alteraciones neuronales y gliales, propias de la edad, en una fase tardía con respecto a los animales del experimento control. Por otra parte, el hecho de que tales alteraciones se produjeran sugiere que el control sobre las calorías puede retrasar, pero no impedir, el envejecimiento del cerebro.

Se desconoce el motivo de que la restricción calórica aumente la longevidad en las pruebas con animales de laboratorio. Ni nadie sabe cuál puede ser su efecto en el hombre. Lo cierto es que, para que resulte eficaz, el tratamiento debería aplicarse durante una gran parte de la vida. Ahora bien, un recorte drástico y grave de la nutrición en la vejez podría provocar síntomas de demencia; vale decir, la restricción calórica constituye un riesgo, si no se realiza bajo control médico.

Una alternativa más "apetecible" (literal y figuradamente) al peligroso recorte de la dieta podría ser la administración prolongada de un antioxidante, la vitamina E. Se ha demostrado que esta vitamina alarga la vida y retrasa la aparición de ciertas enfermedades sistémicas asociadas con la edad en roedores, pero aún no se ha demostrado su posible beneficio para el hombre.

Por ahora, la aproximación más racional en el tratamiento contra los problemas cognitivos derivados de la edad consiste en descifrar los mecanismos moleculares responsables de las enfermedades mentales, para preparar, en consecuencia, drogas que bloqueen pasos críticos. En la enfermedad de Alzheimer, por ejemplo, se buscará, con toda seguridad, inhibir las enzimas que sintetizan la proteína amiloide beta a partir de su precursor. Se bloquearía con ello la acumulación de la proteína en el tejido cerebral y se impedirían las respuestas inflamatorias y neurotóxicas que el polipéptido verosímilmente desencadena. Este tipo de tratamiento podría extenderse a los casos moderados de pérdida de memoria en los ancianos que no han caído en plena demencia. Parece ello probable, ya que durante un envejecimiento normal también se acumulan, en áreas del cerebro importantes para la memoria y el aprendizaje, las placas amiloides y nódulos neurofibrilares que caracterizan a la enfermedad de Alzheimer, aunque en un grado mucho menor. Son también varias las terapias que se estudian para prevenir el Parkinson y tratar los accidentes cerebrovasculares.

El envejecimiento cerebral será objeto de un examen molecular y clínico más riguroso en los años que se avecinan, instado por el propio envejecimiento de las naciones avanzadas. El descubrimiento de vías para bloquear las perturbaciones de las funciones corticales asociadas con la edad, sin prolongar necesariamente la vida, permitirá que muchos de los ancianos conserven su independencia y disfruten de la vida más allá de los ochenta años. Un envejecimiento feliz del cuerpo y de la mente tendrá profundas consecuencias económicas y sociológicas, y para dirigirlas se requerirá una gran creatividad y vigor. Afortunadamente, en este punto, la sociedad contará con una valiosa fuente de ayuda para resolver esos problemas: la agudeza y sabiduría de muchos de sus ciudadanos más viejos.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

NEURON NUMBERS AND DENDRITIC EXTENT IN NORMAL AGING AND ALZHEIMER'S DISEASE. P. D. Coleman y D. G. Flood en *Neurobiology of Aging,* vol. 8, n.º 6, págs. 521-545; noviembre/diciembre de 1987.

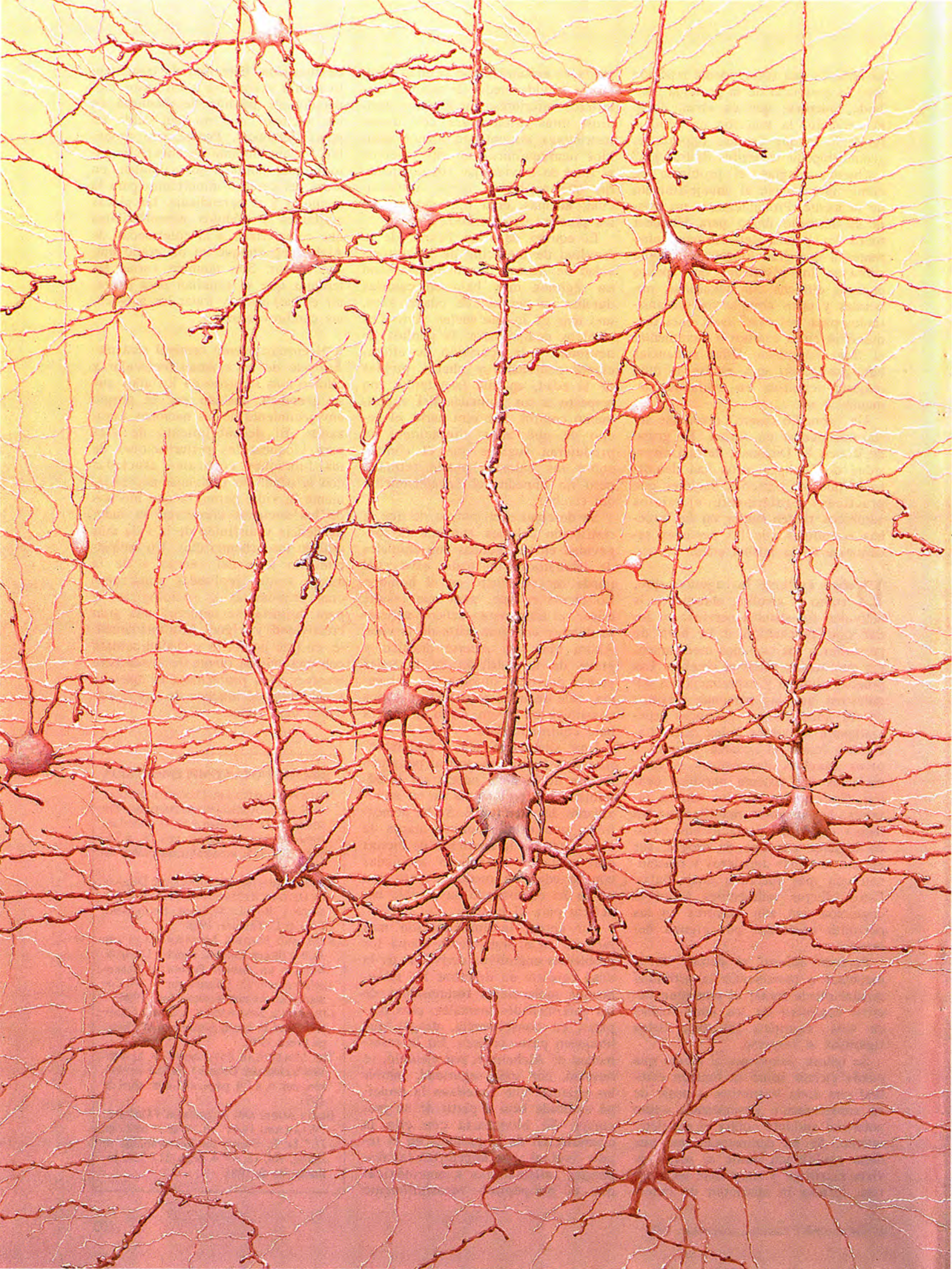
THE RETARDATION OF AGING AND DISEASE BY DIETARY RESTRICTION. Richard Weindruch y Roy L. Walford. Springfield, Charles C. Thomas, 1988

RNA AND PROTEIN METABOLISM IN THE AGING BRAIN. Caleb E. Rinch y David G. Morgan en *Annual Review of Neuroscience*, vol. 13. Editado por W. M. Cowan *et al.* Annual Reviews Inc., 1990.

LONGEVITY, SENESCENCE, AND THE GENOME. Caleb E. Finch. University of Chicago Press, 1990

THE MOLECULAR PATHOLOGY OF ALZHEIMER'S DISEASE. Dennis J. Selkoe en *Neuron*, vol. 6, n.º 4, págs. 487-498; abril de 1991

BRAIN AGING AND ALZHEIMER'S DISEASE: "WEAR AND TEAR" VS. "USE IT OR LOSE IT." D. F. Swaab en *Neurobiology of Aging*, vol. 12, n.º 4, págs. 317-324; julio/agosto de 1991.



Redes neuronales que aprenden de la experiencia

Las redes de neuronas artificiales pueden aprender a representar información compleja. Tales redes pueden contribuir a la comprensión de las facultades de aprendizaje del cerebro humano

Geoffrey E. Hinton

Constituye el cerebro una computadora muy notable. Es capaz de interpretar información imprecisa suministrada por los sentidos a un ritmo increíblemente veloz. Logra discernir un susurro en una sala ruidosa, un rostro en una callejuela mal iluminada y leer entre líneas en una declaración política. Y lo más impresionante de todo: el cerebro aprende sin instrucciones explícitas de ninguna clase a crear las representaciones internas que hacen posibles tales habilidades.

Mucho se ignora todavía sobre la forma en que el cerebro aprende por sí mismo a procesar información, así que las teorías abundan. Para contrastar tales hipótesis, mis colegas y yo hemos tratado de mimetizar los procesos cerebrales de aprendizaje creando redes de neuronas artificiales. Al construir estas redes de neuronas nos esforzamos primero en deducir los rasgos o características esenciales de las neuronas y de sus interconexiones; la segunda etapa consiste, típicamente, en preparar un programa de ordenador para la simulación de tales características.

Dado que nuestro conocimiento de las neuronas es incompleto y que nuestra capacidad de cómputo es limitada, los modelos son por necesidad idealización burda de las auténticas redes neuronales. Naturalmente, antes de prepararlos debatimos entusiásticamente cuáles habrán de ser los rasgos más esenciales a simular de las neuronas. Al ensayar tales características en redes artificiales hemos podido descartar toda especie de teorías sobre la forma en que el cerebro procesa información. Los modelos están asimismo empezando a revelar de qué manera pudiera lograr el cerebro sus notorias proezas de autodidaxis.

Una neurona típica del cerebro humano recoge señales procedentes de otras a través de una pléyade de delicadas estructuras llamadas dendritas. La neurona emite impulsos de actividad eléctrica a lo largo de una fibra delgada y larga, denominada axón, que se escinde en millares de ramificaciones. En la extremidad de cada rama, una estructura llamada sinapsis convierte la actividad procedente del axón en efectos eléctricos que inhiben o provocan actividad en las neuronas a las que está conectado. Cuando las señales excitadoras que una neurona recibe alcanzan suficiente intensidad frente a las señales inhibidoras, la neurona envía a lo largo de su axón un breve impulso de actividad eléctrica. El aprendizaje se produce por variación de la efectividad de las sinapsis, de suerte que la influencia de una hormona sobre otra cambia.

1. LAS REDES DE NEURONAS del cerebro dotan a los humanos de la facultad de asimilar información. ¿Llegarán las simulaciones de tales redes a revelar los mecanismos subyacentes al aprendizaje?

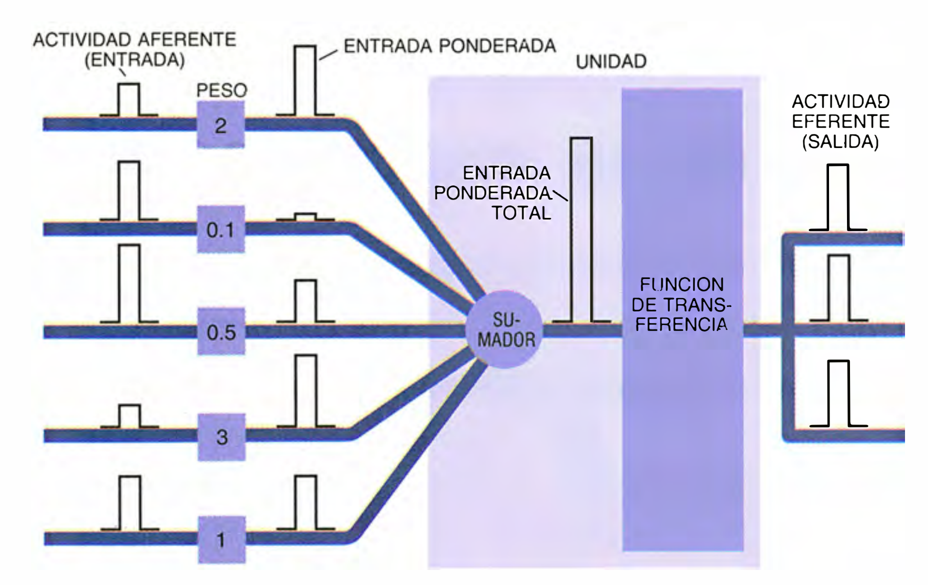
Las redes de neuronas artificiales se componen típicamente de "unidades" interconectadas, que cumplen el rol de modelo de neurona. La función de la sinapsis es modelizada atribuyendo a cada conexión un peso modificable. Ninguna red artificial trata de reflejar, en todo su pormenor, la geometría de axones y dendritas; la señal eléctrica de salida de una neurona queda expresada por un solo número que representa la frecuencia de disparo de la neurona, vale decir, su actividad.

Cada unidad convierte la pauta de actividades que en ella ingresan en una única actividad de egreso, que es difundida a otras unidades. Tal conversión se efectúa en dos etapas. Primero, cada actividad aferente es multiplicada por un coeficiente de ponderación (por brevedad, peso) atribuido a la conexión; todos los productos ingresados se suman para obtener una cantidad denominada "entrada total". En una segunda fase, la unidad utiliza una función de transferencia entrada-salida, que transforma el ingreso total en actividad de regreso o "salida".

El comportamiento de una red neuronal artificial depende, a la vez, de los coeficientes de ponderación y de la función de transferencia que sea especificada para las unidades. Tal función se encuadra en una de tres categorías: lineal, de umbral o sigmoide. En el caso de unidades lineales, la actividad de salida es proporcional a la entrada ponderada total. Para unidades de umbral la salida queda fija a uno de dos niveles, dependiendo de que la entrada o ingreso total sea mayor o menor que cierto valor crítico, llamado umbral. En las unidades sigmoides, la salida varía continuamente con la entrada, pero la dependencia no es lineal. Las unidades sigmoides guardan mayor parecido con las neuronas reales que las unidades lineales o de umbral; las tres, empero, deben ser tenidas por mera aproximación burda.

Para construir una red neuronal capaz de cierta tarea

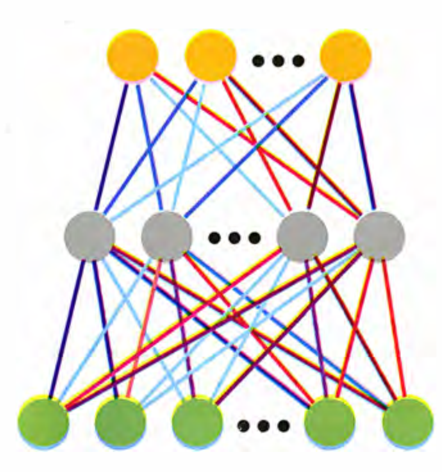
GEOFFREY E. HINTON lleva veinte años trabajando en la representación y aprendizaje de redes neuronales. Se recibió de doctor en inteligencia artificial por la Universidad de Edimburgo en 1978. Da clases de informática y psicología en la Universidad canadiense de Toronto.



2. LA NEURONA IDEALIZADA procesa actividades, vale decir, señales. Cada actividad aferente es multiplicada por un coeficiente de ponderación o peso. La "unidad" suma las entradas así ponderadas y computa seguidamente la actividad eferente, o actividad de salida, por medio de una función de transferencia.

específica debemos establecer cómo estarán conectadas unas unidades con otras y determinar adecuadamente los pesos atribuidos a las conexiones. Las conexiones determinan si es posible que una unidad influya sobre otra; los pesos definen la intensidad de la influencia.

El más común de todos los tipos de red neuronal artificial organiza sus elementos en tres niveles o estratos: una capa de unidades de entrada está conectada a un estrato de unidades "ocultas", conectadas a su vez a las unidades del nivel de salida. La actividad de las unidades de entrada es representación de la información bruta suministrada a la red.



3. UNA RED NEURONAL FRECUENTE es la constituida por tres niveles de unidades interconectadas. La actividad pasa de las unidades de entrada (*verde*) a las unidades ocultas (*gris*) y, por fin, a las unidades de salida (*amarillo*). Los distintos matices de rojo y azul de las unidades representan pesos diferentes.

La actividad de cada unidad oculta está determinada por las actividades de las unidades de entrada y por los pesos de las conexiones entre las unidades de entrada y las unidades ocultas. Análogamente, la conducta de las unidades de salida es función de la actividad de las ocultas y de los pesos que median entre las unidades ocultas y las de salida.

Este sencillo tipo de red posee interés porque las unidades ocultas tienen libertad para construir sus propias representaciones de la entrada. Los pesos que median entre las unidades de ingreso y las unidades ocultas determinan cuándo estará activa cada una de éstas, y así, por modificación de los pesos, una unidad oculta puede decidir el papel que representa.

Cabe enseñar a una red trietápica para que realice una tarea particular, por el siguiente procedimiento. Primero le presentamos a la red una tanda de ejemplos de entrenamiento, ejemplos que consisten en patrones de actividades de las unidades de entrada más los patrones correspondientes que deseamos exhiban las unidades de salida. Determinamos después hasta qué punto existe concordancia entre el egreso real de la red y la salida deseada; por último se modifican los pesos de cada conexión, buscando que la red consiga una mejor aproximación de la salida deseada.

Supongamos, sea por caso, que nuestra red deba reconocer cifras escritas a mano. Podríamos utilizar una matriz de 256 sensores, por ejemplo, que registren cada uno la presencia o ausencia de tinta en una diminuta porción de una región que sólo contiene un dígito. La red precisaría entonces 256 unidades de entrada (una por sensor), diez unidades de salida (una por dígito) y cierto número de unidades ocultas. Para cada tipo de dígito registrado por los sensores, la red debería producir una elevada actividad en la unidad de salida adecuada y baja actividad en las restantes.

Para entrenar a la red, le presentamos una imagen de un dígito y comparamos la actividad real de las diez unidades de salida con la actividad deseada. Calculamos seguidamente el error, que se define como la suma de los cuadrados de las discrepancias entre actividades reales y deseadas; cambiamos ahora el peso de cada conexión, al objeto de reducir el error. Podemos repetir el proceso de entrenamiento para muchas diferentes imágenes de cada tipo de dígito, hasta conseguir que la red clasifique correctamente cada imagen.

Para poner en práctica tal procedimiento, la magnitud de la modificación de cada peso debería ser proporcional a la tasa relativa de variación del error con respecto a la variación de ese peso. Esta cantidad, que se llama "derivada respecto al peso", o simplemente, EP para recordar "error de peso", es difícil de calcular eficientemente. Una forma de calcular el EP consiste en perturbar levemente un peso y observar cómo varía el error. Tal método es ineficiente, porque requiere una perturbación individual para cada peso, y éstos, de ordinario, serán muchos.

Hacia 1974, Paul J. Werbos, doctorando en la Universidad de Harvard, ideó un procedimiento mucho más eficiente para calcular el EP. Tal procedimiento, hoy conocido por algoritmo de retropropagación, se ha convertido en uno de los principales instrumentos para el entrenamiento de redes neuronales.

El algoritmo de retropropagación resulta más sencillo de comprender en el caso de que todos los elementos de la red sean lineales. El algoritmo computa cada EP hallando primero el "error de actividad", EA, tasa de variación del error al cambiar el nivel de actividad de una unidad. Para unidades de salida, el EA es sencillamente la diferencia entre la salida deseada y la real. Para calcular el EA correspondiente a una unidad oculta del nivel inmediatamente inferior al de salida se empieza por identificar todos los pesos que median entre esa unidad oculta y las unidades de salida a las que

está conectada. Multiplicamos entonces esos coeficientes de ponderación por los errores de actividad de tales unidades de salida y sumamos los productos. Esta suma es igual al EA de la unidad oculta elegida. Después de calcular todos los EA de la capa oculta inmediatamente subyacente a la de salida, podemos calcular de igual manera los EA correspondientes a las restantes capas, pasando de una capa a otra en sentido opuesto al de propagación de actividades a través de la red. De aquí el nombre de retropropagación. En cuanto el EA ha sido computado para una unidad, el cálculo del EP (error de ponderación) correspondiente a cada conexión entrante en la unidad resulta inmediato. El EP es el producto del EA y de la actividad a través de la conexión entrante.

En el caso de unidades no lineales, el algoritmo de retropropagación exige un paso más. Antes de la retropropagación es preciso convertir el EA en EI (error de ingreso), que es la tasa con que cambia el error al variar el ingreso total recibido por una unidad. (Pueden verse los detalles de este cálculo en el recuadro que se adjunta.)

El algoritmo de retropropagación permaneció en el olvido durante bastantes años, debido con toda probabilidad a que su utilidad no fue valorada como merecía. A principios del decenio de 1980, David E. Rumelhart, a la sazón en la Universidad de California en San Diego, y David B. Parker, que hallábase entonces en la Universidad de Stanford, redescubrieron independientemente el algoritmo. En 1986, Rumelhart, Ronald J. Williams (de San Diego) y quien escribe popularizamos el algoritmo al demostrar que lograba enseñar a las unidades ocultas, consiguiendo que éstas produjeran representaciones interesantes de patrones complejos ofrecidos como entrada.

El algoritmo de retropropagación ha demostrado poseer una sorprendente eficacia para entrenar redes neuronales poliestratificadas y conseguir que éstas desempeñen un amplio abanico de tareas. El algoritmo es de máxima utilidad en situaciones donde la entrada y la salida guardan relación no lineal y hay abundante provisión de datos de entrenamiento. Valiéndose del algoritmo, los investigadores han producido redes neuronales que reconocen dígitos manuscritos, predicen las tasas cambiarias de las divisas y optimizan el rendimiento de ciertos procesos químicos. El algoritmo ha sido utilizado incluso para entrenar redes que identifican células precancerosas en frotis de Pap o capaces de ajustar el espejo de un telescopio para compensar

Representación de dígitos manuscritos en una red

Se ha instruido a esta red neuronal, compuesta por 256 unidades de entrada, nueve unidades ocultas y diez unidades de salida, para reconocer dígitos manuscritos. La ilustración al pie expone las actividades de las unidades cuando se le presenta a la red un 3 manuscrito. Los nueve paneles de la derecha representan los 256 pesos aferentes y los diez pesos eferentes correspondientes a cada una de las nueve unidades ocultas.

y eliminar las distorsiones de naturaleza atmosférica.

En el campo de las neurociencias, Richard Andersen, del Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT), y David Zipser, de la Universidad de California en San Diego, han demostrado que el algoritmo de retropropagación constituye un instrumento útil para explicar la función de ciertas neuronas de la corteza cerebral. Estos investigadores aplicaron la retropropagación en el entrenamiento de una red neuronal que habría de responder a estímulos visuales. Hallaron después que las respuestas de las unidades ocultas se asemejaban sorprendentemente a las de neuronas auténticas responsables de la conversión de información visual procedente de la retina a formas más adecuadas para áreas visuales ubicadas más profundamente en el cerebro.

Sin embargo, en cuanto teoría del aprendizaje real de las neuronas biológicas, la retropropagación ha sido recibida con división de opiniones. Por una parte, el algoritmo de retropropagación ha supuesto una valiosa aportación a nivel abstracto. El algoritmo es francamente eficiente en la creación de representaciones verosímiles en las unidades ocultas. En consecuencia, los investigadores adquirieron confianza y han ido acertando con procedimientos en los cuales los pesos son gradualmente ajustados para reducir errores. Hasta entonces, eran muchos los investigadores que suponían que esta clase de métodos no ofrecerían ninguna posibilidad, por conducir inevitablemente a soluciones localmente óptimas, pero globalmente muy malas. Por ejemplo, una red de reconocimiento de dígitos podría converger sistemáticamente hacia una distribución de pesos que confundiera unos y sietes, no obstante existir un sistema de pesos que permitiría a la red discriminar claramente entre ambos dígitos. Este temor vino a respaldar la extendida convicción de que un proceso de aprendizaje sólo sería interesante cuando estuviera garantizada su convergencia hacia la solución global-

El algoritmo de retropropagación

Para que una red neuronal realice una tarea es preciso ajustar los pesos de cada unidad de modo tal que se reduzca el error entre la salida deseada y la conseguida. Tal proceso requiere que la red neuronal compute la derivada del error respecto a los pesos (EP), esto es, debe calcular cuánto varía el error al modificar levemente en más y en menos cada uno de los pesos. El método habitual para la determinación del EP es el algoritmo de propagación retrógrada.

Para llevar a la práctica el algoritmo de retropropagación es necesario ante todo dar una descripción matemática de la red neuronal. Supongamos que la j-ésima unidad sea una unidad típica del nivel de salida y que la unidad i-ésima sea también típica en el nivel inmediatamente inferior. Las unidades del nivel de salida determinan su actividad atendiendo a un procedimiento en dos pasos. Calculan primero la entrada total ponderada x_j mediante la fórmula

$$x_j = \sum_i y_i w_{ij},$$

siendo y_i el nivel de actividad de la i-ésima unidad del estrato inferior y w_{ij} el peso de la conexión entre las unidades i-ésima y j-ésima.

Seguidamente, la unidad calcula la actividad y_j aplicando una función a la entrada total ponderada. La función típicamente utilizada es la función sigmoide:

$$y_j = \frac{1}{1+e^{-x_j}}.$$

Una vez determinadas las actividades de todas las unidades de salida, la red computa el error cuadrático $\mathcal{E}$, definido por la expresión

$$\mathcal{E} = \tfrac{1}{2}\sum_j (y_j - d_j)^2,$$

en la cual y_j es el nivel de actividad de la unidad j-ésima del nivel superior y d_j es la salida deseada de la unidad j-ésima.

El algoritmo de retropropagación consta de cuatro pasos:

1. Cómputo de la rapidez de variación del error al cambiar la actividad de una unidad de salida. Esta derivada del error (EA) es la diferencia entre las actividades real y deseada.

$$EA_j = \frac{\partial \mathcal{E}}{\partial y_j} = y_j - d_j$$

2. Cómputo de la rapidez de variación del error al cambiar la entrada total que recibe una unidad de salida. Esta cantidad (EI) es el resultado del paso 1 multiplicado por la tasa de variación de la salida de una unidad con relación a las variaciones de su entrada total.

$$EI_j = \frac{\partial \mathcal{E}}{\partial x_j} = \frac{\partial \mathcal{E}}{\partial y_j}\frac{dy_j}{dx_j} = EA_j y_j (1-y_j)$$

3. Cómputo de la rapidez de variación del error al ser modificado un peso de la conexión aferente a una unidad de salida. Esta cantidad (EP) es el resultado del paso 2 multiplicado por el nivel de actividad de la unidad de la cual emana la conexión.

$$EP_{ij} = \frac{\partial \mathcal{E}}{\partial w_{ij}} = \frac{\partial \mathcal{E}}{\partial x_j}\frac{\partial x_j}{\partial w_{ij}} = EI_j y_i$$

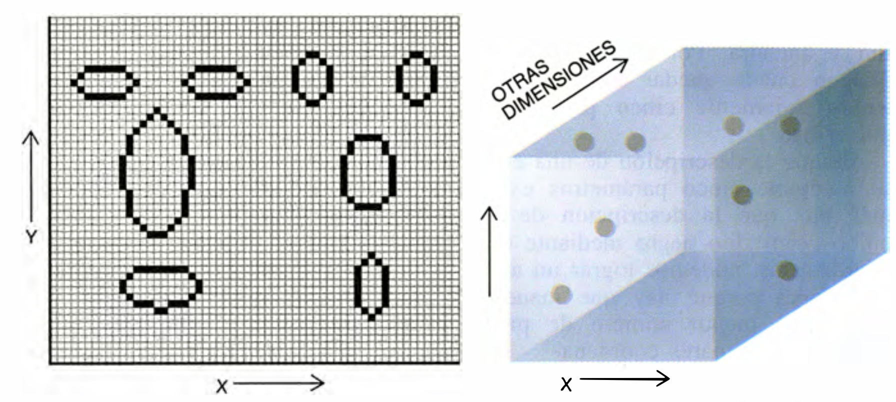
4. Cómputo de la rapidez de variación del error al cambiar la actividad de una unidad del nivel inmediatamente inferior. Este es el paso crucial que permite aplicar la retropropagación a redes polietápicas. Las actividades de todas las unidades de salida a las que está conectada una unidad del nivel precedente quedan modificadas al variar ésta su actividad. Por tanto, para calcular el efecto global sobre el error sumaremos todos estos efectos individuales sobre las unidades de salida. Ahora bien, cada efecto es sencillo de calcular. Es el resultado del paso 2 multiplicado por el peso asignado a la conexión aferente a esa unidad de salida.

$$EA_i = \frac{\partial \mathcal{E}}{\partial y_i} = \sum_j \frac{\partial \mathcal{E}}{\partial x_j}\frac{\partial x_j}{\partial y_i} = \sum_j EI_j w_{ij}$$

Merced a los pasos 2 y 4 podemos convertir los errores de actividad (EA) de un estrato de unidades en EA del estrato subyacente. Podemos calcular por iteración del procedimiento los EA de tantas capas de unidades como sea necesario. Una vez conocido el EA de una unidad podemos aplicar los pasos 2 y 3 para calcular los EP de sus conexiones aferentes.

mente óptima. La propagación retrógrada demostró que, en muchas tareas, no es necesaria la convergencia global para conseguir funcionamientos adecuados.

Por otra parte, la propagación retrógrada no parece ser biológicamente plausible. La dificultad más obvia estriba en que la información ha de viajar por unas mismas conexiones en sentido retrógrado, desde cada estrato al precedente. Como es obvio, no ocurre así en las neuronas reales. Pero esta objeción es en realidad bastante superficial. El cerebro es rico en redes que retrogradan de unas capas a otras anteriores y podría utilizar estas sendas de múltiples formas para aportar la información que el aprendizaje requiere.



4. DOS CARAS compuestas por ocho elipses pueden ser representadas mediante puntos individuales en dos dimensiones. Por otra parte, dado que las elipses solamente se diferencian de cinco formas (orientación, posición horizontal del centro, posición vertical del centro, anchura y altura), también es posible representar las dos caras como ocho puntos de un espacio de cinco dimensiones.

De mayor entidad es el problema que plantea la velocidad del algoritmo de retropropagación. La cuestión relevante es ahora el ritmo de crecimiento del tiempo de aprendizaje necesario al crecer el tamaño de la red. El tiempo invertido en calcular, para un ejemplo dado, las derivadas del error respecto a los pesos es proporcional al tamaño de la red, porque el volumen de cómputo es proporcional al número de pesos. Además, cuanto mayor es la red, más ejemplos y mayor es el número de veces que se han de corregir los pesos; por consiguiente, el tiempo de aprendizaje crece mucho más rápidamente que el tamaño de la red.

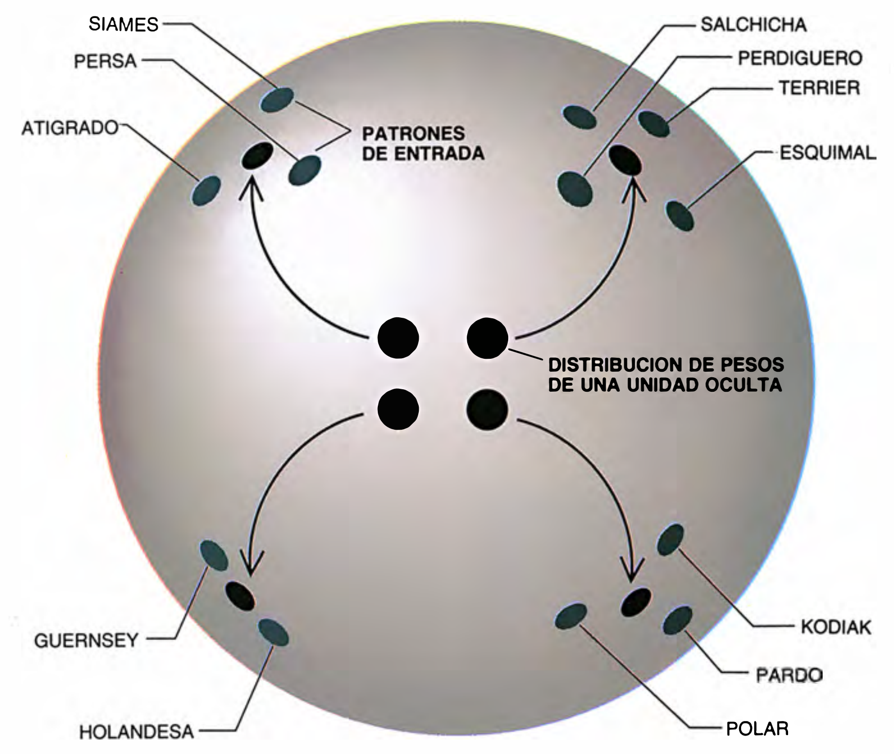
Pero la objeción más seria que suscita la retropropagación en cuanto modelo del aprendizaje real es que requiere de un instructor que proporcione la salida deseada para ejemplo de entrenamiento. Las personas, por el contrario, pueden aprender casi todo sin auxilio de instructores. Para sacar partido de las señales enviadas por nuestros sentidos no es preciso que nos sea expuesta antes una descripción detallada del mundo. Por el contrario, aprendemos a comprender frases o escenas visuales sin instrucciones explícitas de ninguna clase.

¿Cómo podría una red adquirir representaciones internas apropiadas del mundo, si carece al empezar de conocimientos y de maestro? Cuando se le presenta a la red una gran colección de patrones de entrada sin que se le dé información sobre lo que debe hacer con ellos, la red se encuentra, aparentemente, libre de problema bien definido que resolver. No obstante, los investigadores han diseñado varios procedimientos de uso general, no supervisados, que pueden ajustar adecuadamente los pesos de la red.

Todos estos procedimientos comparten dos características: apelan, implícita o explícitamente, a cierta noción de la calidad de la representación y funcionan cambiando los pesos para mejorar la representación extraída por las unidades ocultas.

En general, las representaciones de calidad se distinguen por admitir una descripción muy económica y contener, no obstante, información suficiente para reconstruir una entrada "en rama" con buena aproximación.

Imaginemos, por ejemplo, una imagen formada por varias elipses. Supongamos que cierto dispositivo traduce la imagen a una matriz compuesta por un millón de diminutos puntitos, cada uno de los cuales puede ser claro u oscuro. La imagen podría quedar representada simplemente por las posiciones de los cuadrados oscuros. Pero caben también otras representaciones más eficientes. Las elipses se diferencian en sólo cinco aspectos: orientación, posición



5. EL APRENDIZAJE COMPETITIVO puede ser contemplado como un proceso en el que cada serie o patrón de entrada atrae la distribución de pesos de la unidad oculta más próxima. Cada patrón aferente representa un conjunto de rasgos distintivos. La distribución de pesos de las unidades ocultas se ajusta de forma que vayan migrando lentamente hacia el sistema más cercano de patrones de entrada. Con esa pauta, cada unidad oculta aprende a representar un racimo de patrones similares.

vertical, posición horizontal, longitud y anchura. Por consiguiente, la imagen puede quedar descrita utilizando solamente cinco parámetros por elipse.

Aunque la descripción de una elipse mediante cinco parámetros exige más bits que la descripción de un único cuadradito negro mediante dos coordenadas, podemos lograr un ahorro global porque hay que manejar muchísimo menor número de parámetros que de pares coordenados. Además, la descripción de las elipses mediante parámetros no comporta la menor pérdida de información: dados los parámetros de la elipse, podríamos, si quisiéramos, reconstruir de manera perfecta la imagen original.

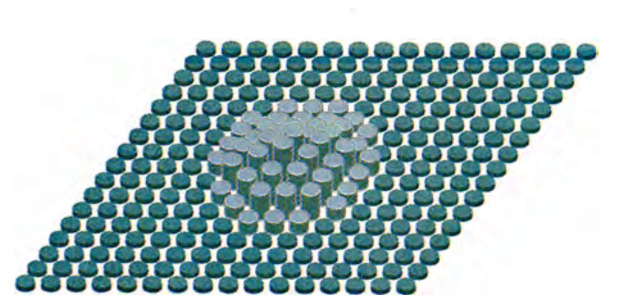
Casi todos los procedimientos de aprendizaje no supervisado pueden ser considerados métodos de minimización de la suma de dos términos, a saber, un costo de codificación y un costo de reconstrucción. El costo de codificación es el número de bits requeridos para la descripción de las actividades de las unidades ocultas. El costo de reconstrucción es el número de bits requeridos para describir el desajuste entre la entrada en rama y la aproximación óptima de ella que podríamos reconstruir a partir de las actividades de las unidades ocultas. El costo de reconstrucción es proporcional al cuadrado de la diferencia entre la entrada en rama y su reconstrucción.

Existen dos métodos sencillos para el descubrimiento de códigos económicos que permitan una reconstrucción bastante exacta de la entrada. Son éstos el aprendizaje de componentes principales y el aprendizaje competitivo. En ambas técnicas, empezamos decidiendo cuán económico ha de ser el código y modificando después los pesos para así reducir el error de reconstrucción.

La estrategia de aprendizaje por componentes principales se funda en la idea de que, si las actividades de parejas de unidades de entrada guardan entre sí algún tipo de correlación, la descripción por separado de cada actividad de entrada sería un desperdicio de bits. Una técnica más refinada consistiría en extraer y describir las componentes principales, es decir, las componentes de variación compartidas por multitud de unidades de entrada. Si deseamos describir, por ejemplo, diez de las componentes principales, necesitaremos una única capa de diez unidades ocultas.

Dado que tales redes representan la entrada con sólo un pequeño número de componentes, el costo de codificación es barato. Y, dado que la entrada admite una reconstrucción francamente buena a partir de las componentes principales, el costo de reconstrucción también es reducido.

Una forma de entrenar redes de este tipo consiste en obligarlas a reconstruir una aproximación de la entrada sobre un sistema de unidades de salida. Se puede utilizar después la retropropagación con el fin de minimizar la diferencia entre la salida real y la deseada. Este proceso se asemeja al de aprendizaje supervisado, pero dado que la salida deseada es exactamente la misma que la entrada, no es necesario instructor.



6. LA CODIFICACION DEMOGRAFICA representa un objeto multiparamétrico en forma de protuberancia de actividad extendida sobre muchas unidades ocultas. Cada disco simboliza una unidad oculta inactiva; cada cilindro, una unidad oculta activa, cuya altura denota el nivel de actividad.

Muchos investigadores, entre quienes figuran Ralph Linsker, del Centro de Investigación Thomas J. Watson, de IBM, y Erkki Oja, de la Universidad Politécnica de Lappeenranta, han descubierto algoritmos de otros tipos para el aprendizaje de componentes principales. Dichos algoritmos son biológicamente más plausibles, porque no requieren unidades de salida ni retropropagación. Para determinar las modificaciones de pesos se valen, en cambio, de las correlaciones entre las actividades de las unidades ocultas y las actividades de las unidades de entrada.

Cuando una red neuronal se sirve del aprendizaje por componentes principales, un pequeño número de unidades ocultas coopera en la representación de la pauta de entrada. En el aprendizaje competitivo, contrariamente, un gran número de unidades ocultas pugnan entre sí, con lo que finalmente se utiliza una sola unidad oculta para la representación de un patrón de entrada determinado. La unidad oculta seleccionada es aquella cuyos pesos incidentes se asemejan más al patrón de entrada.

Supongamos ahora que fuera preciso reconstruir el patrón de entrada conociendo solamente cuál ha sido la unidad oculta seleccionada. La conjetura óptima sería, obviamente, copiar la distribución de pesos de las líneas entrantes en tal unidad oculta. Para minimizar el error de reconstrucción, habría que aproximar todavía más la distribución de pesos de la unidad oculta ganadora a los valores auténticos del patrón de entrada. Pues eso es lo que hace el aprendizaje competitivo. Cuando a la red le son presentados datos de aprendizaje que cabe apiñar en grupos de entradas similares, cada unidad oculta aprende a representar un racimo diferente y sus pesos incidentes convergen en el centro del racimo en cuestión.

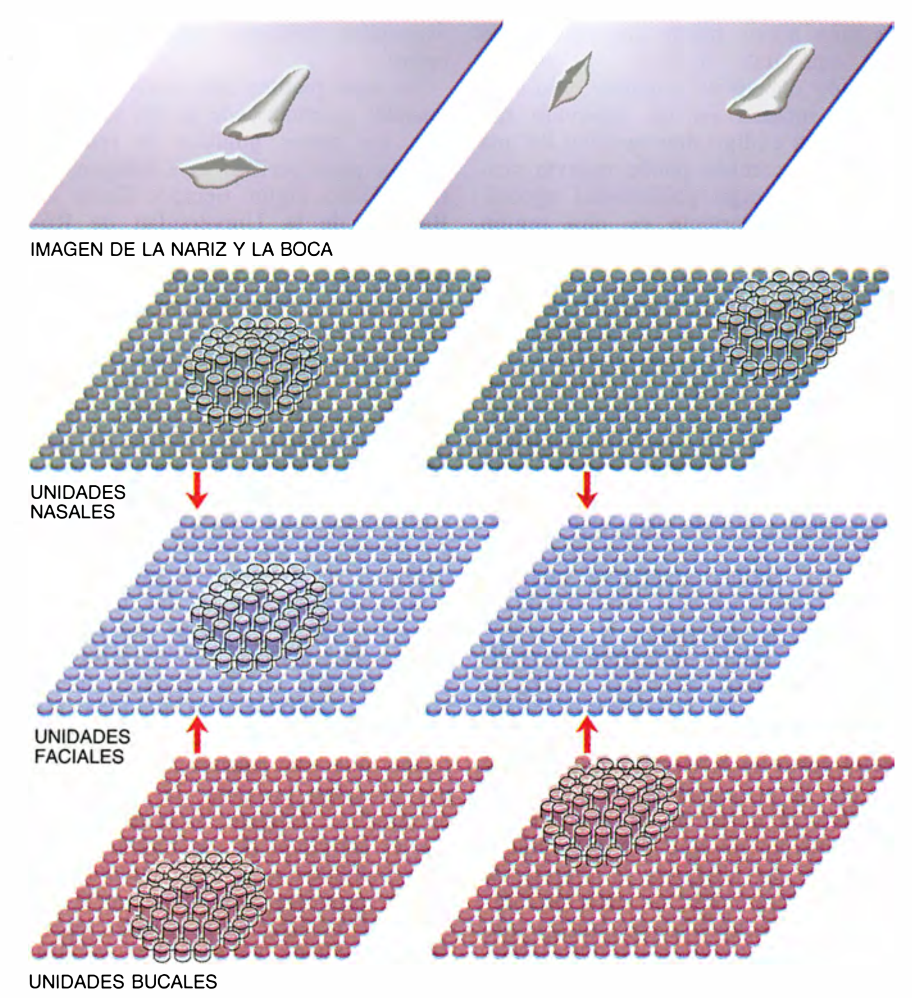
Al igual que el algoritmo de componentes principales, el aprendizaje competitivo logra minimizar el costo de reconstrucción y mantener bajo el costo de codificación. Podemos permitirnos utilizar muchas unidades ocultas, porque incluso con un millón de unidades se requieren sólo 20 bits para expresar la vencedora.

A principios del decenio pasado, Teuvo Kohonen, de la Universidad de Helsinki, introdujo en el algoritmo de aprendizaje competitivo una modificación importante. Kohonen mostró la forma de conseguir que unidades físicamente adyacentes aprendieran a representar patrones de entrada similares. El algoritmo de Kohonen no sólo adapta los pesos de la unidad oculta ganadora, sino también los pesos de las unidades vecinas a ésta. La capacidad del algoritmo para trasladar a unidades ocultas cercanas aquellos patrones de entrada que sean similares sugiere la posibilidad de que el cerebro recurra a un procedimiento de este tipo para crear los mapas topográficos hallados en la corteza visual.

Podemos clasificar los algoritmos de aprendizaje no supervisado atendiendo al tipo de representación creado por ellos. En los métodos basados en componentes principales, las unidades ocultas cooperan y la representación de cada pauta de entrada resulta distribuida por todas ellas. En los métodos competitivos, las unidades ocultadas compiten y la representación del patrón de entrada

queda localizada en la única unidad oculta finalmente seleccionada. Hasta hace poco, casi todas las investigaciones sobre aprendizaje no supervisado centrábanse en una u otra de estas dos técnicas, debido, quizás, a que daban pie a reglas sencillas para la modificación de los pesos. Pero es probable que los algoritmos más potentes e interesantes ocupen alguna posición intermedia entre los extremos correspondientes a representaciones distribuidas puras y representaciones puramente locales.

Horace B. Barlow, de la Universidad de Cambridge, ha propuesto un modelo en el cual cada unidad oculta raramente se encuentra activa y en que la representación de cada patrón de entrada hállase distribuida sobre un pequeño número de unidades ocultas seleccionadas. Barlow y colaboradores han demostrado que este tipo de codificación puede ser aprendido obligando a las unidades ocultas a hallarse incorrelacionadas y asegurando, al propio tiempo, que la codificación oculta permita una buena reconstrucción de la entrada.



7. PROMINENCIAS DE ACTIVIDAD en conjuntos de unidades ocultas; representan la imagen de una nariz y una boca. Estos códigos demográficos provocarán una prominencia en las unidades faciales si boca y nariz en encuentran en posición relativa correcta (*izquierda*). De no ser así, las unidades nasales activas tratarán de crear una prominencia en cierta ubicación mientras que las unidades bucales activas harán lo propio en diferente lugar. En consecuencia, la actividad aferente a las unidades faciales no supera el valor umbral y no se forma prominencia en dichas unidades (*derecha*).

Para nuestro infortunio, la mayoría de los métodos utilizados para minimizar el costo de codificación propenden a eliminar toda la redundancia entre las actividades de las unidades ocultas; por culpa de ello, la red se resiente de las disfunciones, aunque sólo sea una la que opere incorrectamente. No es éste uno de los rasgos característicos del cerebro, que por lo común no resulta muy afectado por la pérdida de unas cuantas neuronas.

Parece como si el cerebro utilizase los denominados "códigos demográficos", en los cuales la información es representada mediante toda una población de neuronas activas. Dicha tesis quedó elegantemente manifiesta en los experimentos de David L. Sparks y colaboradores, de la Universidad de Alabama. Mientras estudiaban en monos el mecanismo en virtud del cual el cerebro indica a los ojos en qué dirección han de moverse, hallaron que el movimiento se encuentra codificado por las actividades de toda una población de células, cada una de las cuales representa un movimiento ocular un poco diferente. El movimiento resultante corresponde al promedio de todos los codificados por las células activas. Al anestesiar algunas células cerebrales, el ojo se mueve hacia el punto asociado con el promedio de las células activas restantes. Los códigos demográficos pueden emplearse para codificar no sólo movimientos oculares, sino también rostros, acaban de comprobar Malcolm P. Young y Shigeru Yamane en el Instituto RIKEN, en sus experimentos con la corteza temporal inferior de monos.

Tanto en el caso de los movimientos oculares como en el de los rostros, el cerebro ha de representar entidades que varían según muchas dimensiones. En el caso de un movimiento ocular las dimensiones sólo son dos; mas, para rostros y similares existen dimensiones como felicidad, pilosidad o familiaridad, amén de parámetros espaciales como la posición, el tamaño y la orientación. Si asociamos a cada célula sensible al rostro los parámetros faciales que la hacen más activa, podemos promediar estos parámetros sobre una población de células activas con el fin de descubrir los parámetros del rostro que se están representando por ese código demográfico. En términos abstractos, cada célula facial representa un punto particular de un espacio multidimensional de rostros posibles, y cada faz puede ser entonces representada por activación de todas las células que codifican caras muy parecidas, evidenciándose así una prominencia de actividad en el espacio multidimensional de rostros posibles.

La codificación poblacional resulta atractiva porque sigue funcionando, aun cuando se lesionen algunas neuronas. Ello se debe a que la pérdida de un subconjunto de neuronas tomado al azar tiene escasos efectos sobre el promedio de la población. El mismo razonamiento subsiste si el sistema trabaja con prisa y no toma en consideración ciertas neuronas. Las neuronas se comunican enviando breves impulsos eléctricos discretos que reciben el nombre de potenciales de acción; si el intervalo de tiempo

es muy breve, puede que muchas de las neuronas "activas" no tengan ocasión de enviar impulsos. No obstante, incluso en un intervalo tan breve, un código demográfico de una parte del cerebro puede todavía suscitar un código poblacional aproximadamente correcto en otra región del cerebro.

A primera vista, la redundancia característica de los códigos demográficos parece incompatible con el principio de que la construcción de representaciones internas debe hacer mínimo el costo de codificación. Felizmente, podemos superar esta dificultad valiéndonos de una medición menos directa del costo de codificación. Si la actividad que codifica una entidad particular consiste en una protuberancia lisa, donde la actividad se amortigua al alejarnos del centro según un patrón normalizado, podremos describir entera la protuberancia de actividad con sólo especificar su centro. Por consiguiente, el costo de la descripción del centro de la prominencia de actividad, sumado al costo de la descripción de la forma en que las actividades reales de las unidades se apartan de la prominencia lisa de actividad deseada, proporcionaría una medida más equitativa del costo de codificación.

Al utilizar esta medida del costo de codificación, hallamos que los códigos poblacionales, o demográficos, proporcionan formas convenientes para extraer una jerarquía de codificaciones progresivamente más eficientes de las señales aportadas por los sentidos. Un ejemplo sencillo permitirá ilustrar mejor esta tesis. Imaginemos que a una red neuronal le es presentada la imagen de un rostro. Supongamos que la red contiene ya un conjunto de unidades dedicadas a la representación de narices, otro a la de bocas y un tercero a las representaciones de ojos. Cuando le sea mostrada una cara, se producirá una prominencia de actividad en las unidades nasales, otra en las orales y dos en el conjunto de unidades oculares. La ubicación de cada una de estas prominencias de actividad representa los parámetros espaciales del rasgo codificado por la prominencia. La descripción de las cuatro prominencias de actividad es más económica que la descripción de la imagen en rama; obviamente, todavía resultaría más económica la descripción de una sola prominencia de actividad en un conjunto de unidades faciales, suponiendo, evidentemente, que la nariz, la boca y los ojos guarden entre sí las relaciones espaciales correctas para definir un rostro.

Lo cual plantea una cuestión interesante: ¿cómo puede la red verificar que las partes guardan la relación debida para perfilar una imagen facial? Hace algún tiempo, Dana H. Ballard, de la Universidad de Rochester, introdujo una sagaz técnica para resolver este tipo de problemas, que funciona muy bien en el caso de códigos demográficos.

Si conocemos la posición, el tamaño y la orientación de una nariz, podemos predecir la posición, orientación y tamaño del rostro al que pertenece, porque la relación espacial entre narices y caras es sensiblemente fija. Establecemos en consecuencia los pesos de la red neuronal de forma que una prominencia de actividad en las unidades nasales trate de provocar una prominencia de actividad convenientemente relacionada en las unidades faciales. Pero establecemos también los umbrales de las unidades faciales de forma que las nasales no consigan por sí solas provocar la activación de aquéllas. Empero, si la prominencia de actividad de las unidades correspondientes a la boca intenta asimismo provocar una prominencia de unidades faciales en el mismo lugar, resulta posible superar los niveles umbrales. Lo que así se ha conseguido es verificar que la nariz y la boca se encuentran correctamente relacionadas entre sí, al comprobar que ambas predicen los mismos parámetros espaciales para el rostro entero.

Este método de verificación de relaciones espaciales llama la atención porque se vale del tipo de redundancia entre distintas partes de una imagen que el aprendizaje no supervisado sabría descubrir. Parece, pues, natural recurrir al aprendizaje no supervisado para hallar códigos demográficos jerárquicos y extraer entonces figuras complejas. En 1986, Eric Saund, del MIT, exhibió un método de aprendizaje de códigos poblacionales para detección de formas. Parece verosímil que, con una definición clara del costo de codificación, una red no supervisada podrá descubrir jerarquías más complejas al tratar de minimizar el costo de codificación de la imagen. En la Universidad de Toronto, Richard Zemel y quien escribe estamos investigando tal posibilidad.

Utilizando aprendizaje no supervisado para la extracción de una jerarquía de representaciones de economía creciente habría que acelerar mucho la velocidad de aprendizaje en redes grandes multietápicas. Cada etapa de la red adapta los pesos de sus líneas de ingreso con el propósito de lograr que su representación sea superior a la de la etapa precedente, para que cada etapa aprenda los pesos sin referencia a los pesos de etapas subsiguientes. Tal estrategia elimina muchas de las interacciones entre pesos, responsables de que el aprendizaje por retropropagación sea muy lento en redes profundas y poliestratificadas.

Todos los procedimientos de aprendizaje descritos hasta aquí se han llevado a la práctica en redes neuronales donde la actividad fluye solamente en dirección progresiva, desde la entrada hacia la salida, a pesar de que el flujo de las derivadas del error pueda cursar en sentido retrógrado. Otra posibilidad importante reside en las redes cuya actividad fluye en bucles cerrados. Tales redes recurrentes pueden alcanzar estados estacionarios o exhibir una dinámica temporal compleja, utilizable quizá para producir un comportamiento secuencial. En el caso de que lleguen a estados estacionarios, las derivadas del error son calculables por métodos mucho más sencillos que la retropropagación.

Aunque los investigadores han desarrollado potentes algoritmos de aprendizaje, de gran valor práctico, seguimos sin saber cuáles son las representaciones y procedimientos de aprendizaje de que se sirve el cerebro. Pero antes o después, los estudios computacionales del aprendizaje en redes neuronales artificiales acabarán por converger en los métodos descubiertos por evolución. Cuando así acontezca, muchísimos datos empíricos concernientes al cerebro comenzarán súbitamente a adquirir sentido y se tornarán factibles muchas aplicaciones desconocidas de las redes neuronales.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

LEARNING REPRESENTATIONS BY BACK-PROPAGATING ERRORS. David E. Rumelhart, Geoffrey E. Hinton y Ronald J. Williams en *Nature*, vol. 323, n.º 6188, págs. 533-536; 9 de octubre de 1986.

CONNECTIONIST LEARNING PROCEDURES. Geoffrey E. Hinton, en *Artificial Intelligence*, vol. 40, n.os 1-3, págs. 185-234; septiembre de 1989.

INTRODUCTION TO THE THEORY OF NEURAL COMPUTATION. J. Hertz, A. Krogh y R. G. Palmer. Addison-Wesley, 1990.

THE COMPUTATIONAL BRAIN. Patricia S. Churchland y Terrence J. Sejnowski. The MIT Press/Bradford Books, 1992.



El problema de la consciencia

Podemos ya abordarla a través de la investigación científica del sistema visual. Para hallarle respuesta tendrán que colaborar estrechamente psicólogos, neurólogos y epistemólogos

Francis Crick y Christof Koch

La cuestión por antonomasia de la neurobiología es la de la relación entre mente y cerebro. Hay acuerdo en que lo que llamamos mente guarda íntima relación con ciertos aspectos del funcionamiento del cerebro, y no con el corazón que creía Aristóteles. El punto más enigmático reside en la consciencia, en la percatación, que puede adoptar multitud de formas, desde la de la experiencia del dolor hasta la de la autoconsciencia o consciencia de uno mismo.

En el pasado, a la mente (o alma) se la consideró a menudo, así Descartes, como algo inmaterial, distinto del cerebro, aunque interactuante con él. Ciertos neurólogos, entre ellos el premio Nobel Sir John Eccles, siguen sosteniendo la distinción entre el alma y el cuerpo. Pero la opinión mayoritaria cree que todos los aspectos de la mente, incluido su atributo más misterioso —el de la consciencia o percatación—, podrían tener una explicación más materialista, a saber, que dependan del modo de funcionar grandes conjuntos neuronales que interactúan entre sí. Como dijera hace un siglo William James, el padre de la psicología norteamericana, la consciencia no es sino un proceso.

Ahora bien, en qué consista ese proceso está todavía por descubrir. Durante muchos años después de que James redactase *The Principles of Psychology*, la consciencia fue un concepto tabú en la psicología norteamericana, porque predominaba el movimiento behaviorista.

Con el advenimiento de la psicología cognitiva, a mediados de los años cincuenta, pudieron de nuevo los psicólogos abordar los procesos mentales en cuanto opuestos a la mera observación de la conducta externa. A pesar de tales cambios, la mayoría de los cognitivistas ignoró, hasta hace poco, la consciencia; y otro tanto sucedió con la cohorte de neurólogos. Se presumía que tal problema pertenecía al ámbito de la "filosofía" o era demasiado esquivo para someterlo a investigación experimental. Ningún neurólogo hubiera recibido una subvención para un proyecto sobre la consciencia.

En nuestra opinión, semejante tesitura cae en el ridículo. Llevamos ya algunos años pensando en cómo plantear el problema desde un enfoque más científico. Pero, ¿cómo explicar los sucesos mentales cual algo causado por la descarga de grandes conjuntos de neuronas? Los hay que sostienen que semejante planteamiento no conduce a nada. Nosotros opinamos que lo que ciertamente no merece la pena es andar dándole vueltas y más vueltas a aquellos aspectos del problema que no se pueden resolver científicamente, o para decirlo mejor, que no se pueden resolver recurriendo sólo a las ideas científicas existentes. Quizá se necesiten concepciones radicalmente nuevas; recuérdese hasta qué punto la mecánica cuántica nos obligó a modificar el pensamiento científico. El único enfoque sensato es el de insistir en el tratamiento experimental hasta que se nos presenten dilemas cuyo reto exige nuevos modos de pensar.

El problema de la consciencia puede abordarse de muchas maneras diferentes. Hay psicólogos que opinan que, para que sea satisfactoria, una teoría sobre la consciencia habrá de explicar el mayor número posible de aspectos de la misma: emociones, imaginación, sueños, las experiencias religiosas y así sucesivamente. Aunque una teoría omniabarcadora de ese tenor será, a la larga, necesaria, nos parece más prudente comenzar por el aspecto de la consciencia que es probable que nos ceda más fácilmente su secreto. Cuál sea este aspecto es materia de opinión personal. Hemos elegido el sistema visual de los mamíferos porque los humanos son animales en quienes lo visual adquiere especial relevancia y porque en este campo se ha trabajado ya mucho tanto teórica como experimentalmente.

No es fácil acotar con exactitud qué precisamos explicar, y harán falta muchos y esmerados experimentos antes de hablar en términos científicos de la consciencia. No pretendemos definir la consciencia en cuanto tal, dados los riesgos de una definición prematura. (Si eso parece una excusa facilona, trátese de definir el término "gen". ¡No parecerá tan fácil!) Con todo, los datos experimentales de que disponemos nos ofrecen más de un atisbo sobre la naturaleza de la consciencia visual para orientar la investigación. En este artículo nos esforzamos por mostrar de qué forma esos datos abren el camino para abordar provechosamente este profundo e intrigante problema.

1. LA CONSCIENCIA VISUAL, que implica ante todo el ver lo que está directamente frente a uno, puede ser influida por una representación tridimensional del objeto observado, retenido por el cerebro. Si hay delante el cogote de alguien, el cerebro infiere que al otro lado de eso que estamos viendo hay un rostro. Sabemos que es así porque nos quedaríamos estupefactos si un espejo nos revelase que la parte frontal fuera exactamente igual al cogote, como pintó René Magritte en este cuadro de 1937, que intituló *Prohibida la reproducción*.

FRANCIS CRICK y CHRISTOF KOCH comparten intereses en la investigación experimental de la consciencia. Crick es codescubridor, con James Watson, de la estructura en doble hélice del ADN. Se ha centrado últimamente en el estudio del sistema visual de los mamíferos. Koch se doctoró en biofísica por la Universidad de Tübingen. Tras permanecer cuatro años en el Instituto de Tecnología de Massachusetts, pasó al de California, donde es actualmente profesor de sistemática computacional y neural.

Los teóricos de la visión están de acuerdo en que el problema de la consciencia visual ha sido hasta ahora mal planteado. El tecnicismo matemático "mal planteado" significa que para resolver el problema en cuestión se necesitan mayores precisiones. Aunque la principal función del sistema visual sea la de percibir objetos y sucesos en el mundo que nos rodea, la información disponible para nuestros ojos no basta, por sí sola, para que el cerebro se haga con su singular interpretación del mundo visual. El cerebro ha de invocar experiencias anteriores (la suya propia o la de remotos antepasados, que está encerrada en nuestros genes) para que le ayuden a interpretar la información que se nos entra por los ojos. Ejemplo de esto sería la derivación de las representaciones tridimensionales del mundo a partir de las señales bidimensionales que llegan a las retinas de nuestros dos ojos o incluso a la de sólo uno.

Los teóricos de la visión estarían también de acuerdo en que el del ver es un proceso constructivo, un proceso en el que el cerebro tiene que efectuar complejas actividades (llamadas a veces cómputos) para decidir qué interpretación del ambiguo estímulo visual es la que definitivamente adopta. La "computación" implica que el cerebro actúa para formar una representación simbólica del universo visual, con la traslación (en sentido matemático) de determinados aspectos de ese universo sobre elementos cerebrales. Ray Jackendoff, de la Universidad de Brandeis, postula, como la mayoría de los científicos cognitivistas, que los cómputos efectuados por el cerebro son, en buena parte, inconscientes y que de lo que nosotros llegamos a darnos cuenta es del resultado de esos cómputos. Pero aunque la opinión general es que este caer en la cuenta ocurre en los niveles más altos del sistema computatorio, Jackendoff ha propuesto la hipótesis de que en la consciencia hay un nivel teorizador intermedio.

Sugiere Jackendoff que lo que vemos está relacionado con una representación de superficies que son directamente visibles para nosotros, junto con su entorno, orientación, color, textura y movimiento. (Esta idea se asemeja a lo que el finado David C. Marr, del Instituto de Tecnología de Massachusetts, llamó un "esbozo de dos dimensiones y media". Es más que bidimensional porque expresa la orientación de las superficies visibles; y no llega a tridimensional porque la información de la profundidad no está explícitamente representada.) En el siguiente estadio, el esbozo lo procesa el cerebro para producir una representación tridimensional. Jackendoff sostiene que no tenemos consciencia visual de esa representación tridimensional.

Un ejemplo nos aclarará el proceso. Si miras a una persona que te da la espalda, puedes ver su cogote, pero no su rostro. Podemos deducirlo así con toda naturalidad porque si la persona de marras girase sobre sus talones y resultara que no tenía rostro nos llevaríamos un buen susto.

La representación centrada en el observador que corresponde a la visible parte posterior de aquella cabeza es lo único que percibes con plena convicción. Lo que nuestro cerebro infiere sobre el rostro hubo de venir de algún tipo de representación tridimensional. Esto no significa que la información afluya sólo de la representación bidimensional a la tridimensional; es casi seguro que cursa en ambas direcciones. Cuando te imaginas el rostro de la cabeza, de lo que cobras consciencia es de una representación bidimensional generada por la información procedente del modelo tridimensional.

Importa distinguir entre representación explícita y representación implícita; aquélla es algo que se simboliza sin ulterior procesamiento; la representación implícita contiene la misma información, pero requiere un ulterior procesamiento que la explicite. Las motas coloreadas que se agitan en la pantalla de un televisor, por ejemplo, contienen una representación implícita de objetos (el rostro de una persona, por ejemplo), pero sólo las manchas y su ubicación son explícitas. Cuando vemos en la pantalla una cara, ha de haber en nuestro cerebro neuronas cuya descarga simboliza, en cierto sentido, ese rostro.

A este modelo de neuronas en descarga lo llamamos representación activa. En el cerebro debe de haber también almacenada una representación latente de un rostro, a modo de patrón especial de conexiones sinápticas entre neuronas, probablemente.

Resulta verosímil que el cerebro del lector posea representación de la estatua de la Libertad, representación que de ordinario permanece inactiva. Si piensa en la escultura, la representación se torna activa, disparándose las pertinentes neuronas.

Un objeto —dicho sea de paso— podría hallarse representado de más de una manera: como imagen visual, como serie de palabras y sus sonidos respectivos o incluso como una sensación táctil o una olorosa. Es probable que esas representaciones diferentes se incluyan recíprocamente. La representación se distribuye, a buen seguro, entre varias neuronas, tanto localmente, según se contempla en el artículo de Geoffrey E. Hinton que presenta este número, cómo más globalmente. Tal representación acaso no sea tan simple y directa como una introspección acrítica pudiera dar a entender. Hay pruebas sugerentes, que proceden en parte del estudio de cómo se disparan las neuronas en diversas regiones del cerebro del mono y en parte del análisis de los efectos producidos por ciertos tipos de lesión cerebral en humanos, de que los diferentes rasgos de un rostro —y lo que implican— pueden estar representados en distintas zonas del cerebro.

En primer lugar, está la representación de un rostro en cuanto tal: dos ojos, una nariz, una boca y demás rasgos. Las neuronas implicadas no suelen ser demasiado exigentes en cuanto a la exacta posición o al tamaño de ese rostro en el campo visual, ni muy sensibles tampoco a los pequeños cambios de su orientación. En los monos, hay neuronas que responden mejor cuando el rostro se gira en una dirección determinada, mientras que otras parecen más comprometidas en la dirección que miran los ojos.

Están después las representaciones de las partes de un rostro por separado, en cuanto distintas de las consideradas en el conjunto. Además, las implicaciones entrañadas en la visión de un rostro (el sexo de esa persona, su expresión facial, la familiaridad o no de sus rasgos y, sobre todo, de quién es la cara) podrían hallarse en correlación con neuronas que se disparan en otros sitios.

De qué nos estamos percatando en cada momento, en un sentido o en otro, no es asunto sencillo. Hemos apuntado ya la posibilidad de una forma transitoria de consciencia fugaz que represente sólo rasgos elementales y no requiera ningún mecanismo de atención. A partir de esa consciencia instantánea, el cerebro constituye una representación centrada en el espectador —lo que vemos vívida y claramente— que sí exige atención. Esta, a su vez, lleva a representaciones tridimensionales del objeto y, por ende, más cognitivas.

Es probable que las representaciones correspondientes a la consciencia vívida gocen de propiedades especiales. William James pensaba que la consciencia implicaba atención y me-

moria a corto plazo. La mayoría de los psicólogos estarían hoy de acuerdo con esta opinión. Jackendoff escribe que la consciencia "se enriquece" con la atención, lo que supone que, mientras esta última puede no ser esencial para ciertos tipos de consciencia limitados, sí resulta necesaria para la consciencia plena.

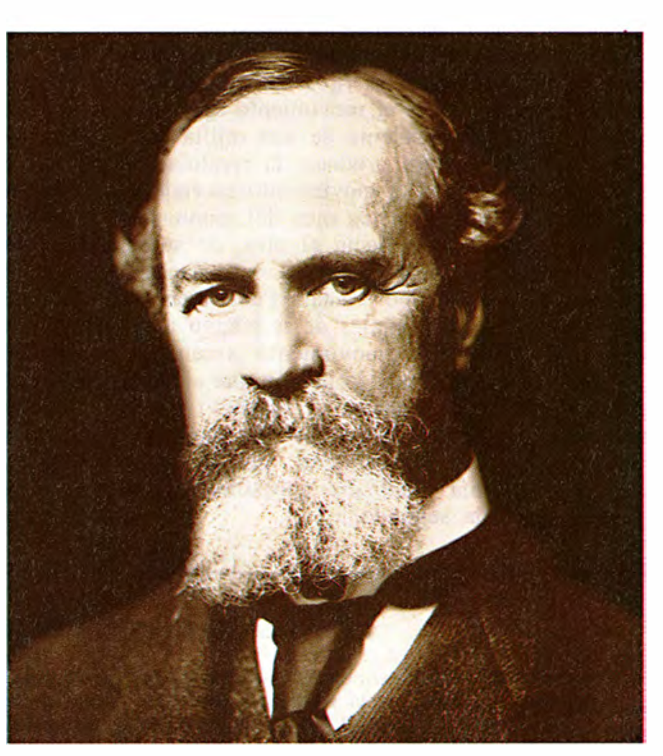
No está todavía claro, sin embargo, qué formas de memoria entran en juego. ¿Se requiere la memoria a largo plazo? Algunas formas de conocimiento adquirido se hallan tan imbricadas en la maquinaria de la procesualización neural, que es casi seguro que se las emplea al tomar consciencia de algo. Por otro lado, hay pruebas, aportadas por la investigación en pacientes con lesiones cerebrales, de que la capacidad retentiva de nuevos recuerdos episódicos a largo plazo no es esencial para la memoria.

Cuesta imaginar que una persona pudiera ser consciente si no tuviese ningún tipo de recuerdo, ni siquiera fugacísimo, de lo recién sucedido. Los psicólogos de la visión hablan de la memoria icónica, que dura sólo una fracción de segundo, y de la memoria funcional (la puesta en juego para recordar un nuevo número de teléfono), que dura escasos segundos, a no ser que se intente fijarla. Desconocemos si para la consciencia son imprescindibles las dos. En cualquier caso, la división de la memoria a corto plazo en estas dos clases podría pecar de tosquedad.

Si estos complejos procesos de la percatación visual consciente se alojan en partes del cerebro, ¿dónde se asientan? Quizá participen en los mismos muchas regiones del cerebro, pero es casi seguro que la neocorteza desempeña un papel predominante. La información visual procedente de la retina llega al neocórtex a través, sobre todo, del núcleo geniculado lateral del tálamo; otra importante senda visual va desde la retina hasta el colículo superior, en la zona apical del tallo cerebral.

En los humanos, la corteza consta de dos láminas de tejido nervioso, dispuestas en pliegues intrincados y situadas una a cada lado de la cavidad craneana. Estas láminas están conectadas entre sí por un largo tracto de cerca de mil millones de axones denominado cuerpo calloso. Es bien sabido que si se corta el cuerpo calloso, como se hace en algunos casos de epilepsia incurable, un lado del cerebro no se entera de lo que está viendo el otro.

Más en concreto, el lado izquierdo del cerebro (en una persona diestra) parece no percatarse de la información visual recibida exclusivamente por el lado derecho. Lo que prueba que la información requerida para que haya consciencia visual no puede llegar al otro lado del cerebro bajando hasta el tallo cerebral y volviendo desde allí a subir. En una persona normal esa información sólo puede alcanzar el otro lado del cerebro gracias a los axones del cuerpo calloso.



2. WILLIAM JAMES, padre de la psicología norteamericana, observó que la consciencia no es una cosa fija, sino un proceso.

Otra parte del cerebro —el sistema del hipocampo— interviene en los recuerdos puntuales o episódicos, que, durante semanas o meses, traslada al neocórtex. Dicho sistema se halla situado de tal modo que recibe mensajes de muchas partes del cerebro y los envía también a varias.

Podría, pues, conjeturarse que el sistema del hipocampo constituye la sede esencial de la consciencia. Pero no lo es. Por la investigación en pacientes que sufren lesiones cerebrales se ha comprobado que este sistema no es imprescindible para la consciencia visual, aunque naturalmente quien carece de él se encuentra muy limitado en la vida diaria, al no poder recordar nada de lo que haya ocurrido cosa de un minuto antes.

En términos generales, la neocorteza de los animales vigiles actúa probablemente de dos modos. Apuntalado en una circuitería tosca y un tanto redundante, producida por nuestros genes y por los procesos embrionarios, el neocórtex acude a la experiencia visual y a otras para "reorganizar sus hilos" paulatinamente y crear categorías (o "rasgos") a las que poder responder. No se crea una nueva categoría enteramente en el neocórtex tras la exposición a una sola muestra de ella, aunque tal vez sí se operen leves modificaciones de las conexiones neurales.

La segunda función del neocórtex (por lo menos de la parte visual del mismo) consiste en responder con presteza a las señales aferentes. Para ello, se vale de las categorías que ha aprendido y trata de hallar las combinaciones de neuronas activas que, sobre la base de su experiencia, representen mejor los objetos y sucesos de importancia que hay en ese momento en el campo visual. La formación de tales coaliciones de neuronas activas podría venir también condicionada por tendencias o impulsos de otras partes del cerebro: por ejemplo, las señales que le indican a qué merece más la pena atender o expectativas de nivel superior acerca de la naturaleza del estímulo.

La consciencia, como advirtió James, está siempre cambiando. Esas coaliciones de rapidísima formación ocurren a diferentes niveles e interactúan para formar coaliciones más amplias. Son transitorias y duran, por lo común, una fracción de segundo. Como las coaliciones que se producen en el sistema visual constituyen la base de lo que vemos, la evolución se ha encargado de que se formen con la máxima celeridad posible; si no fuera así, ningún animal sobreviviría. El cerebro se encuentra incapacitado para formar rápidas coaliciones neuronales porque las neuronas, comparándolas con las computadoras, actúan muy lentamente. Esta relativa lentitud compénsala el cerebro, en parte, usando muchí-

simas neuronas a la vez y en paralelo, y, en parte también, organizando el sistema de un modo más o menos jerárquico.

Si la consciencia visual corresponde, en todo momento, a grupos de neuronas actuantes, la cuestión obvia es la siguiente: ¿dónde se ubican esas neuronas y en qué dirección se disparan? Es muy improbable que la consciencia visual dé ocupación a todas las neuronas de la neocorteza que en un determinado momento se disparan a un ritmo superior al suyo básico. En teoría, sería de esperar que al menos algunas neuronas de ésas se ocupasen de hacer cómputos —tratando de conseguir las mejores coaliciones—, mientras que otras expresan los resultados de esos cálculos, en otras palabras, lo que nosotros vemos.

Por suerte, disponemos de datos experimentales que respaldan esta conclusión teórica. El fenómeno de la rivalidad binocular podría facilitar la identificación de las neuronas cuya descarga simboliza la percatación consciente. La rivalidad binocular ocurre cuando cada ojo recibe, con respecto a la misma porción del campo visual, un estímulo visual diferente. El sistema visual precoz del lado izquierdo del cerebro recibe un estímulo procedente de ambos ojos, pero sólo ve la parte del campo visual que está a la derecha del punto en que se fija la mirada. Y con el lado derecho sucede otro tanto a la inversa. Si estos dos estímulos en colisión rivalizan entre sí, al mirar no se ven los dos superpuestos, sino que se ve primero uno, después el otro estímulo, y así sucesivamente en alternancia.

Sally Duensing y Bob Miller han preparado en San Francisco una muestra interesante para nuestro propósito: "El gato de Cheshire". En ella, los visitantes han de orientar su cabeza y mirar en una dirección determinada. Mediante un espejo colocado convenientemente, uno de sus ojos puede ver el rostro de otra persona que está delante, mientras que el otro ojo ve una pantalla o una pared blanca que queda a un lado. Si el observador mueve una mano ante esa superficie blanca justo en el sitio en que su campo visual está ocupado por el rostro de la persona, este rostro se esfuma, desaparece. Al ser visualmente muy llamativo, el movimiento de la mano acapara la atención del cerebro. Sin atención, no puede verse el rostro. En cuanto el observador mueve los ojos, reaparece el rostro.

En algunos casos, sólo desaparece parte del rostro. A veces, por ejemplo, se seguirá viendo un ojo, o los dos. Si el espectador se fija en la sonrisa del rostro, puede que desaparezca lo demás de éste y quede sólo la sonrisa. De ahí que a tal efecto se le denomine "efecto del gato de Cheshire" en honor del felino que Lewis Carroll introduce en *Alicia en el País de las Maravillas*.

Aunque es muy difícil registrar la actividad de las distintas neuronas del cerebro humano, podemos realizar estudios similares en monos. Un ejemplo sencillo de rivalidad binocular fue el abordado en simios por Nikos K. Logothetis y Jeffrey D. Schall, mientras se hallaban en el MIT. Adiestraron a un macaco para que mantuviera fijos los ojos e indicase si veía el movimiento ascendente o descendente de una rejilla horizontal. Para producir la rivalidad se proyectaba el movimiento ascendente hacia uno de los ojos del mono y el descendente hacia el otro, de suerte que las dos imágenes se solapasen en el campo visual. Pues bien, el mono dio señales de ir viendo alternativamente movimiento ascendente y descendente, lo mismo que si fuera humano. Aunque el estímulo móvil que llegaba a los ojos del mono era siempre idéntico, lo que el mono percibía cambiaba aproximadamente a cada segundo.

El área cortical MT (que Semir Zeki en su artículo denominaba V5) está principalmente involucrada en el movimiento. ¿Qué es lo que hacen en ese área MT las neuronas cuando el percepto del mono es unas veces ascendente y otras descendente? (Los investigadores estudiaron sólo la primera respuesta del macaco.) La respuesta elemental —los datos reales son algo más liosos— es la siguiente: mientras la descarga de algunas neuronas se correlaciona con los cambios del percepto, la cadencia media de disparo de otras permanece bastante inalterable e independiente del sentido del movimiento que en ese momento esté viendo el animal. Así que es improbable que a la consciencia visual del mono en un determinado momento le corresponda la descarga de todas las neuronas de su corteza visual. Qué neuronas sean precisamente las que le corresponden está aún por averiguar.

En nuestra opinión, cuando vemos algo claramente ha de haber neuronas que, disparándose con gran intensidad, representan lo que vemos. Podríamos llamar a este postulado el "principio actividad". También aquí contamos con algún respaldo experimental. Lo tenemos en la descarga de neuronas en el área cortical V2 en respuesta a contornos ilusorios,

El experimento del gato de Cheshire

Este experimento, que se hace con un espejo, ilustra la consciencia visual. Se basa en la rivalidad binocular, fenómeno que ocurre cuando cada ojo recibe un estímulo distinto procedente de la misma parte del campo visual. El movimiento en el campo de un ojo provoca la desaparición de la imagen entera o de porciones de la misma. El movimiento acapara la atención del cerebro.



según lo ha descrito Zeki. Otro caso, y quizá más notable, es el de la repleción del punto ciego. Que en cada ojo haya un punto ciego se debe a la falta de fotorreceptores en el área de la retina donde el nervio óptico abandona la retina hacia el cerebro. El punto ciego está a unos 15 grados de distancia de la fóvea (centro visual del ojo); pero, si tapamos un ojo, no veremos ningún hueco en el campo visual. Daniel C. Dennet, de la Universidad de Tuft, es atípico entre sus colegas filósofos, dado que se interesa a la vez por la psicología y por el cerebro. Este interés se merecería mil parabienes. En una obra reciente, *Consciousness Explained*, Dennet ha argumentado el error que entraña aquí hablar de repleción. Concluye, correctamente, que “una ausencia de información no es lo mismo que información sobre una ausencia”. Partiendo de esta premisa, sostiene que, en realidad, el cerebro no rellena el punto ciego, sino que se limita a ignorarlo.

Sin embargo, el razonamiento de Dennet no establece, de suyo, que no se produzca la repleción; tan sólo sugiere que podría no ocurrir. Dennet afirma también que “vuestro cerebro no tiene ninguna maquinaria para (efectuar un relleno) en ese sitio”. Esta aseveración es incorrecta. A la corteza visual primaria (V1) le falta un estímulo directo desde un ojo, pero dispone de la “maquinaria” normal que necesita para encargarse del estímulo que le llega del otro ojo.

El equipo de Ricardo Gattass, de la Universidad Federal de Río de Janeiro, ha demostrado que en el macaco algunas neuronas del área del punto ciego del V1 responden al estímulo procedente de ambos ojos, asistidas probablemente por estímu-los que arriban de otras partes de la corteza. Además, en el caso de la repleción simple, algunas neuronas de dicha región responden como si efectivamente se dedicaran a rellenar.

Por tanto, la idea de Dennet sobre los puntos ciegos no es correcta. Añádase que los experimentos psicológicos realizados por Vilayanur S. Ramachandran han probado que lo rellenado puede ser harto complejo, dependiendo del contexto general de la escena visual. ¿Cómo —arguye él— puede vuestro cerebro ignorar algo que le está llamando la atención?

No debe, por consiguiente, descartarse la repleción como cosa inexistente o insólita. Es probable que represente un proceso de interpolación básica que ocurría a muchos niveles del neocórtex. Y es, dicho sea de pasada, un buen ejemplo de lo que significa “proceso constructivo”.

Para observar este efecto, el sujeto que mira ha de dividir el campo de su visión interponiendo entre los ojos un espejo (*a*). Un ojo mira al gato y el otro la reflexión especular de la pared blanca o del trasfondo. El observador mueve entonces la mano correspondiente al ojo con que mira hacia el espejo, de suerte que la mano cruce la zona donde aparece la imagen del gato en el otro ojo (*b*). El resultado es que el gato puede desaparecer del todo; o, si el observador fijó la atención en un rasgo antes de mover la mano, aquellas partes en que se fijó —los ojos o incluso na sonrisa burlona— podrán seg ir apareciendo (*c*).





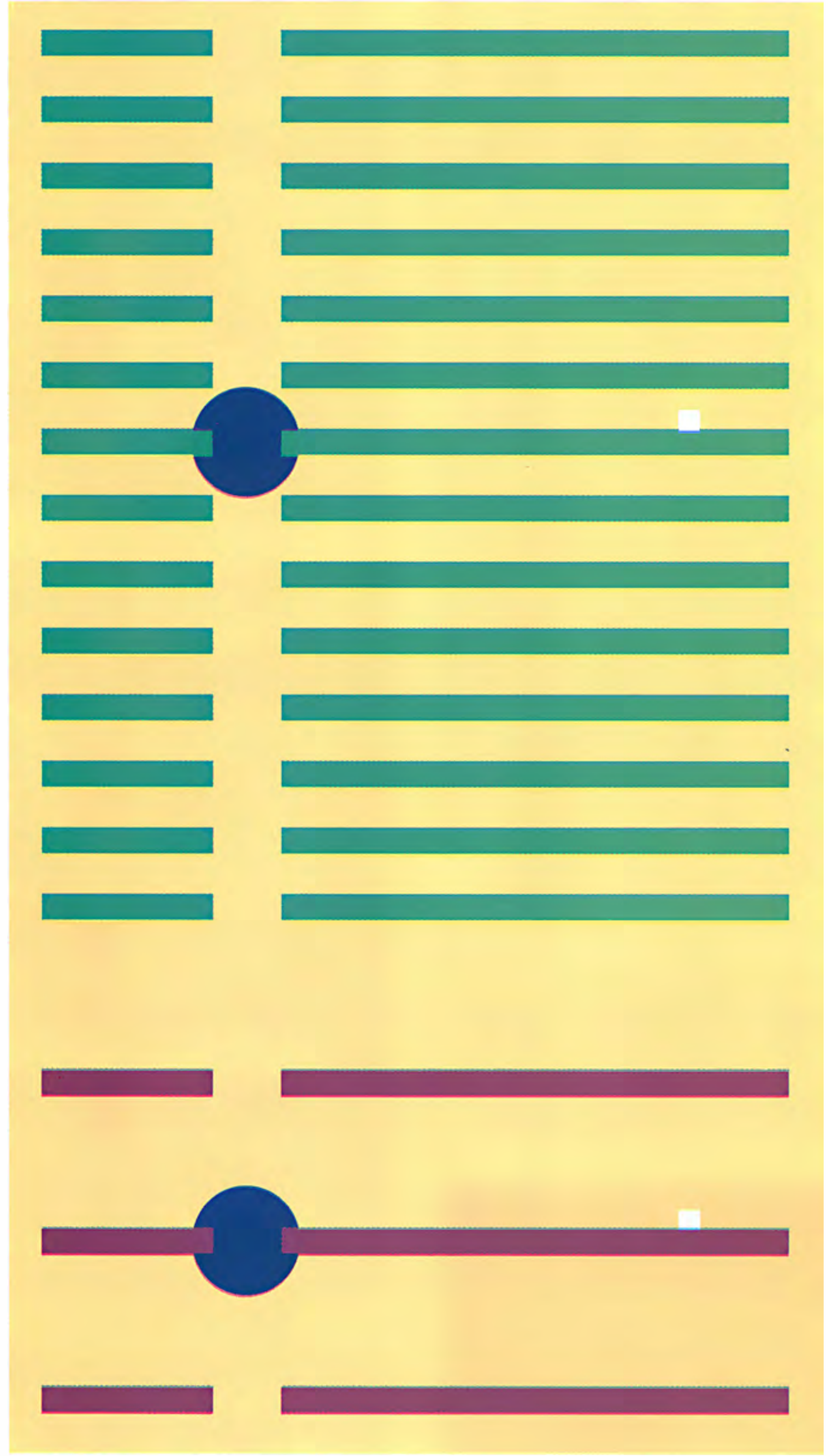
¿Cómo podemos descubrir las neuronas cuya descarga simboliza un determinado percepto? El grupo de William T. Newsome, de la Universidad de Stanford, ha acometido una serie de brillantes experimentos sobre neuronas del área cortical MT del cerebro del macaco. Estudiando una neurona del área MT, podríamos hallar que responde óptimamente a rasgos visuales muy específicos, relacionados con el movimiento. Una neurona, por ejemplo, podría emitir una descarga vigorosa en respuesta al movimiento de una barra en un lugar determinado del campo visual, pero sólo cuando ese proyecto está orientado en cierto ángulo, moviéndose en una de las dos direcciones perpendiculares a su longitud dentro de cierto intervalo de velocidades.

Resulta una proeza técnicamente harto difícil excitar sólo una neurona, pero se sabe que las neuronas que responden a aproximadamente la misma posición, orientación y dirección del movimiento de una barra tienden a caer bastante juntas en la lámina cortical. Se le enseñaba al mono una sencilla tarea de discriminación del movimiento valiéndose de una mezcla de puntos, algunos de los cuales se movían al azar y todos los demás en una dirección. Demostraron así que la estimulación eléctrica de una región restringida del lado derecho del área cortical MT solía influir, casi siempre en la dirección esperada, en la discriminación que del movimiento hacía el macaco.

Por consiguiente, la estimulación de esas neuronas puede modificar la conducta del mono y también, probablemente, su percepción visual. Sin embargo, tales experimentos no prueban, de forma tajante, que el disparar de esas neuronas sea el exacto correlato neural del percepto. El correlato podría ser sólo un subconjunto de las neuronas activadas. O quizás el auténtico correlato sea la descarga de neuronas que, en otro escalón de la jerarquía visual, estén condicionadas fuertemente por las neuronas activadas en el área MT.

Idénticas reservas cabe aplicar a los casos de rivalidad binocular. Está claro que no será fácil resolver el problema de identificar las neuronas cuya descarga simboliza un particular percepto. Se necesitarán muchos experimentos esmerados, incluso para localizar las que intervienen en un tipo de percepción.

Parece obvio que el propósito de la consciencia visual vívida estriba en introducir en las áreas corticales



3. ILUSION OPTICA ideada por Vilayanur S. Ramachandran, que ilustra la capacidad que el cerebro tiene de suplir, rellenar o construir la información visual que le falta porque fue a parar precisamente al punto ciego del ojo. Cuando miramos la disposición de esas barras verdes partidas, el sistema visual produce dos contornos ilusorios que delimitan una franja vertical. Cerremos ahora el ojo derecho y fijemos la mirada del otro sobre el cuadradito blanco que hay en el conjunto de las barras verdes. Acerquemos la página al ojo hasta que desaparezca el círculo azul (lo que sucederá cuando tengas el papel a unos 15 cm de la nariz). La mayoría de los observadores dicen que entonces ven completarse la franja vertical a través del punto ciego, y no cortada la línea. Trate el lector de hacer lo mismo con la serie de barras cárdenas. Los contornos verticales ilusorios no se hallan tan definidos y el sistema visual tiende a completar la barra horizontal a través del punto ciego. El cerebro efectúa, pues, diferentes rellenos según sea el contexto general de la imagen.

implicadas las complicaciones de lo que vemos; desde allí la información se transporta, por un lado, al sistema del hipocampo para ser codificada (transitoriamente) en forma de memoria episódica a largo plazo, y, por otro lado, a los niveles de planificación del sistema motor. Pero, ¿es posible pasar de un estímulo visual a un acto de conducta sin ninguna consciencia visual pertinente?

Que tal proceso puede darse nos lo demuestran los pacientes que sufren "visión ciega". Poseen éstos dañada la corteza visual, pero pueden apuntar con bastante precisión a blancos visibles o irlos siguiendo con los ojos mientras niegan enérgicamente que estén viendo cosa alguna. Lo cierto es que a estos pacientes les sorprende tanto como a sus médicos el enterarse de sus capacidades. Sin embargo, la cantidad de información que circula es limitada: tienen cierta capacidad para responder a la longitud de onda, a la orientación y al movimiento, pero son incapaces de distinguir un triángulo de un cuadrado.

Naturalmente interesa mucho saber qué sendas neurales utilizan estos pacientes. Los médicos sospecharon en un principio que se trataba de la vía que atravesaba por el colículo superior. Los experimentos recientes indican que quizás intervenga una conexión directa, aunque débil, que hay entre el núcleo geniculado lateral y otras áreas corticales, así la V4. Se desconoce si, para la consciencia visual inmediata, es o no esencial que permanezca ilesa la región V1. Presumiblemente la señal visual es tan débil en la "visión ciega" que la actividad neural no puede producir consciencia, aunque siga siendo lo bastante fuerte como para abrirse paso hasta el sistema motor.

Las personas que disfrutan de visión normal responden con regularidad a las señales visuales sin ser del todo conscientes de ello. En las acciones automáticas, como las de nadar o las de conducir un coche, se efectúan complejos pero estereotipados movimientos a los que se asocia escasa, si alguna, consciencia visual. En otros casos, la información transmitida es o muy limitada o muy tenue. Por eso, aunque podemos desenvolvernos sin consciencia visual, nuestra conducta sin ella se reduce bastante.

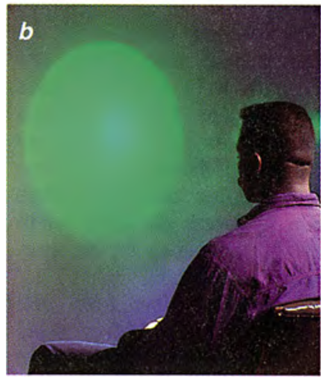
Por descontado que para hacer la experiencia de una percepción consciente se requiere cierto tiempo. Es difícil determinar con exactitud cuánto tiempo se necesita para un

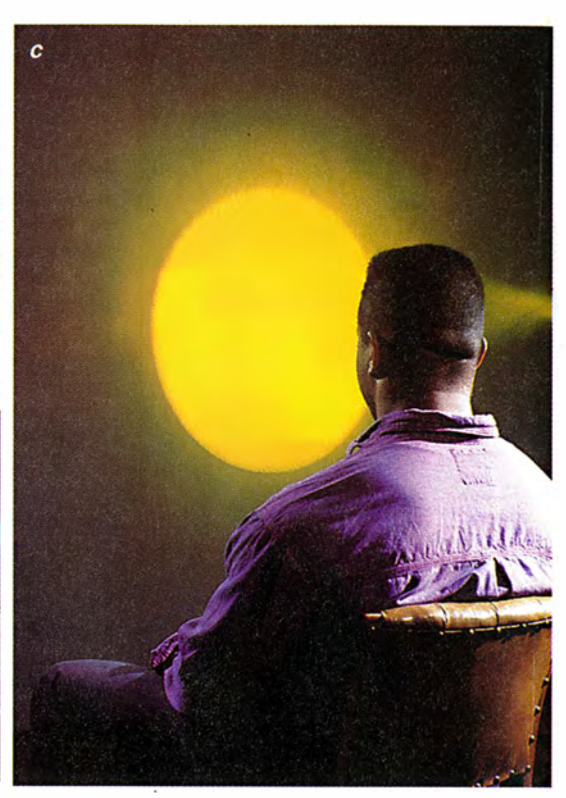
episodio de consciencia visual; hay, sin embargo, un aspecto del problema que puede mostrarse experimentalmente: las señales que se reciben muy juntas en el tiempo son tratadas por el cerebro como simultáneas.

Si se enciende durante un instante, durante 20 milésimas de segundo, un disco de luz roja e inmediatamente se enciende en el mismo sitio, y durante 20 milésimas de segundo también, otro disco de luz verde, el sujeto dirá haber visto, no una luz roja seguida de una luz verde, sino una luz amarilla, exactamente igual que la habría visto si la luz roja y la verde hubiesen sido encendidas a la vez. Sin embargo el sujeto podría no haber sentido el amarillo hasta después de que la información procedente del destello verde se hubiese procesado e integrado con el rojo que le antecedió.

Experimentos de este tipo llevaron al psicólogo Robert Efron a sacar la conclusión de que el período de procesamiento de la percepción es del orden de las 60 a las 70 milésimas de segundo. Períodos similares se hallan experimentando sobre los tonos en el sistema auditivo. Siempre es posible, empero, que los tiempos de procesamiento difieran en las partes superiores de la jerarquía visual y en otras partes del cerebro. El procesamiento es también más rápido en los observadores adiestrados que en los no habituados.







4. BREVES DESTELLOS CROMATICOS permiten deducir el mínimo de tiempo que se requiere para que se dé la consciencia visual. Se proyecta durante 20 milésimas de segundo un disco de luz roja (*a*) e inmediatamente otro de luz verde (*b*), también durante 20 milésimas de segundo. El observador dirá que ve una proyección de luz amarilla (*c*), o sea, del color que aparecería si se proyectaran a la vez la roja y la verde. El sujeto no cae en la cuenta de que la luz roja se proyecta antes que la verde hasta que la duración de las proyecciones se amplía de 60 a 70 milésimas de segundo.

Como en algunas formas de consciencia visual parece estar implicada la atención, serviría de mucho descubrir la base neural de ésta. El movimiento ocular es una forma de atención, puesto que el área del campo visual en la que vemos con alto poder resolutivo es bastante pequeña, aproximadamente lo que es el dedo meñique para la longitud del brazo. Así que movemos nuestros ojos para mirar fijamente hacia un objeto y conseguir verlo con mayor nitidez. Nuestros ojos se mueven de tres a cuatro veces por segundo. Pero los psicólogos han demostrado que parece haber una forma más célere de atención que se movería en derredor, cuando nuestros ojos están quietos.

Cuál sea la naturaleza de este mecanismo atentivo más rápido constituye hoy tema de debate. Pero varios neurólogos, entre ellos Robert Desimone y sus colegas del Instituto Nacional de la Salud Mental, han comprobado que el ritmo de descarga de ciertas neuronas en el sistema visual del macaco depende de lo que recabe la atención del mono en su campo visual. Por tanto, la atención no es sólo un concepto psicológico; tiene también correlatos neurales que pueden ser observados. Varios investigadores han descubierto que el pulvinar, una región del tálamo, parece intervenir en la atención visual. Nos gustaría creer que el tálamo merece que se le llame "el órgano de la atención", pero esta condición suya aún está por confirmar.

El principal problema es el de averiguar qué actividad cerebral corresponde directamente a la consciencia visual. Se ha jugado con la idea de que cada área de la corteza produce consciencia sólo de los rasgos visuales que son "columnares", vale decir, que están dispuestos en la columna o mazo de neuronas perpendicular a la superficie cortical. De este modo, el área V1 podría determinar la orientación y, el área MT, el movimiento. Hasta el presente, según lo ha expuesto Zeki, no se ha encontrado ninguna región concreta del cerebro en la que parezca reunirse toda la información que se necesita para la consciencia visual. Dennett ha llamado a tan hipotético lugar "el teatro cartesiano". Arguye, basándose en fundamentos teóricos, que tal foro no existe.

La consciencia parece estar distribuida no sólo a escala local, como en algunas de las redes neurales descritas por Hinton, sino más ampliamente por el neocórtex. Es improbable que la consciencia visual vívida se halle distribuida por todas las áreas corticales, porque algunas de ellas no dan muestras de responder a las señales visuales. La consciencia podría, por ejemplo, estar asociada tan sólo con las áreas que se retroconectan directamente con la V1 o, si no, con las áreas que se proyectan cada una hasta la capa 4 de la otra. (Estas últimas áreas ocupan siempre idéntico nivel en la jerarquía visual.)

La siguiente cuestión clave sería, pues, cómo forma el cerebro sus representaciones generales o de conjunto a partir de las señales visuales. De resultar la atención indispensable para la consciencia visual, el cerebro podría formar las representaciones fijándose sólo en un objeto por vez, y pasando rápidamente de un objeto al siguiente. En este orden, las neuronas que representan todos los aspectos del objeto atendido podrían descargar todas juntas con mucha rapidez en un intervalo cortísimo, quizás en rápidas ráfagas.

Esta descarga, rauda y simultánea, podría no sólo excitar las neuronas que simbolizaban las implicaciones de ese objeto, sino también reforzar transitoriamente las sinapsis concernidas, de suerte que esta pauta particular de descarga pudiese recordarse en seguida: una modalidad de la memoria a corto plazo. (Con sólo que una representación necesite retenerse en la memoria a corto plazo, como al entregar al recuerdo una tarea sencilla, las neuronas implicadas pueden seguir disparando durante cierto tiempo.)

Surge el problema cuando se ha de ser consciente de más de un objeto exactamente a la vez. Si todos los atributos de dos o más objetos fuesen representados por neuronas en rápida descarga, podrían confundirse sus rasgos. El color de uno podría atribuirsele a la forma de otro. Es lo que ocurre algunas veces en las presentaciones momentáneas.

Hace algún tiempo Christoph von der Malsburg, hoy en la Universidad del Ruhr en Bochum, sugirió que esta dificultad se evitaría si todas las neuronas asociadas a un objeto cualquiera se disparasen sincrónicamente entre sí (esto es, si hubiera correlación entre los tiempos de descarga) y asincrónicamente con las que representaran a los otros objetos. Más recientemente, en Alemania, dos grupos de investigadores informaron de la descarga acompasada en neuronas de la corteza visual del gato, a menudo de un modo rítmico, con una frecuencia de 35 a 75 hertz, la conocida por oscilación de 40 hertz u oscilación gamma.

La propuesta de Von der Malsburg nos indujo a sugerir que esa descarga rítmica y sincrónica podría ser el correlato neural de la consciencia y servir para ligar la actividad de diferentes áreas corticales relativas al mismo objeto. El asunto está todavía en el aire, y los datos experimentales disponibles respaldan más bien poco tal idea. Otra posibilidad es que las oscilaciones de 40 hertz ayuden a distinguir de un trasfondo una figura o que apoyen al mecanismo de la atención.

¿Hay tipos particulares de neuronas, distribuidas por la neocorteza visual, cuya descarga simbolice directamente el contenido de la consciencia visual? Para cierta hipótesis muy simplista, las actividades que se producen en las capas superiores de la corteza son en gran parte inconscientes, mientras que las que se producen en las capas inferiores (en la 5 y en la 6) se correlacionan en su mayoría con la consciencia. Nosotros nos hemos preguntado si las neuronas piramidales que hay en la capa 5 del neocórtex, especialmente las mayores, podrían desempeñar este último papel.

Son ellas las únicas neuronas corticales que se proyectan directamente fuera del sistema cortical (esto es, no hacia la neocorteza, ni el tálamo o el claustrum). Si la consciencia visual representa los resultados de los cómputos neurales que se efectúan en la corteza, sería de esperar que lo que la corteza envía a otras partes simbolizara dichos resultados. Por lo demás, las neuronas de la capa 5 muestran una insólita propensión hacia la descarga en ráfaga. La idea de que las neuronas de la capa 5 quizá simbolicen directamente la consciencia visual es atractiva, pero aún es muy pronto para decir si tiene algo de acertada.

Palmariamente, el de la consciencia visual es un problema difícil. Se han de investigar más las bases psicológicas y neurológicas de la atención y de la memoria a muy corto plazo. Se lograría un poderoso paradigma experimental estudiando las neuronas cuando cambia un percepto, manteniendo constante el estímulo visual. Necesitamos idear teorías neurobiológicas de la consciencia visual y someterlas a prueba en investigaciones que conjuguen la biología molecular, neurobiología y técnicas de formación de imágenes.

Estamos convencidos de que, una vez nos hayamos adueñado del secreto de esta sencilla forma de consciencia, nos hallaremos más cerca de poder descifrar un misterio central de la vida humana: el de cómo se relacionan con nuestras sensaciones subjetivas los hechos físicos que tienen lugar en nuestros cerebros mientras pensamos y actuamos en el mundo; o sea, en qué relación está el cerebro con la mente.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

LA PERCEPCION. Irvin Rock. Biblioteca Scientific American, Prensa Científica, 1985.

CONSCIOUSNESS AND THE COMPUTATIONAL MIND. Ray Jackendoff. The MIT Press/Bradford Books, 1987.

COLD SPRING HARBOR SYMPOSIA ON QUANTITATIVE BIOLOGY, Vol. LV: THE BRAIN. Cold Spring Harbor Lab. Press, 1990.

TOWARDS A NEUROBIOLOGICAL THEORY OF CONSCIOUSNESS. Francis Crick y Christof Koch en *Seminars in the Neurosciences*, vol. 2, págs. 263-275; 1990.

THE COMPUTATIONAL BRAIN. Patricia S. Churchland y Terrence J. Sejnowski. The MIT Press/Bradford Books, 1992.

Ciencia y empresa

Almacenamiento de datos

¿Sin problema de espacio?

El reto de la informática es, hoy, cómo almacenar más datos en un espacio decreciente. Algunos dicen haberse sacado la espina. Hace escasos meses, un grupo investigador de los Laboratorios Bell en Murray Hill daba cuenta pública de la forma en que había conseguido centuplicar el número de datos —45 gigabits, o miles de millones de bits, por pulgada cuadrada— que se comprimen en un disco magneto-óptico. (Para hacerse una idea, la cifra equivale a introducir dos ejemplares de *Guerra y paz* en una superficie no mayor que la cabeza de un alfiler.) La sede de IBM en la californiana San José, por su lado, ha logrado acomodar 30 gigabits por pulgada cuadrada de datos en un disco de plástico de un solo uso; se trata de un sistema que lee esos datos, dicen sus autores, a una velocidad diez veces mayor que el sistema elaborado por sus competidores de la costa atlántica.

El trabajo está atrayendo la atención por su doble carácter: innovación técnica e interés comercial. El almacenamiento de datos alcanza ya un volumen mundial de cuarenta mil millones de dólares. La televisión de alta definición, los sistemas de comunicación cada vez más complicados y las redes de ordenadores dispararán la demanda de almacenamiento de datos. La competencia se adivina feroz.

Para inscribir tantos datos en área tan pequeña, los Laboratorios Bell, IBM y otros emplean herramientas apropiadas para la reproducción de estructuras minúsculas, no para su creación. El grupo de Bell, por ejemplo, se apoya en un descendiente del microscopio óptico clásico, mientras que los de IBM prefieren una técnica más fresca, el microscopio de fuerza atómica (MFA). Ambos métodos usan la sonda exploradora, dispositivo popularizado por el éxito del microscopio de barrido de efecto túnel (MET)) que sirvió para ganar un premio Nobel a dos investigadores de IBM en 1986.

El MET se vale de una diminuta sonda suspendida a una distancia constante sobre la superficie de una muestra para detectar, en la configuración de la superficie, irregularidades de hasta un solo átomo. Los investigadores miden entonces las variaciones de una debilísima corriente eléctrica entre la sonda y la muestra. El punto flojo de los MET reside en su lentísima operación, excesiva para registrar datos.

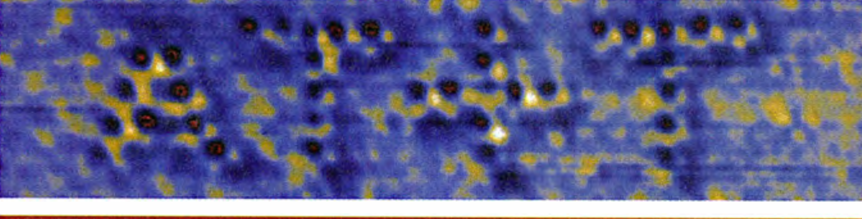
La longitud de la luz visible limita el poder de resolución de los aparatos ópticos clásicos. Pero los expertos advirtieron, hace ya muchos años, la posibilidad de ampliar esos límites si se instalaba una fuente luminosa, distante de la muestra cierta fracción de longitud de onda. Más recientemente, los investigadores agregaron una sonda similar a la usada en el MET que podía moverse sobre la superficie de la muestra, dando origen a una nueva disciplina, la microscopía óptica de barrido de campo próximo.

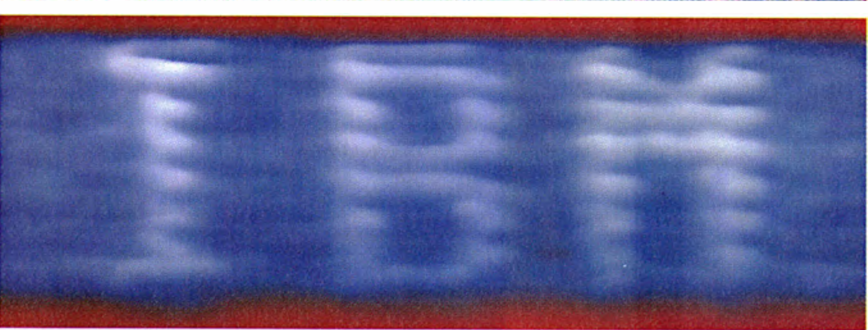
Para alcanzar estas sorprendentes densidades de almacenamiento, el grupo de Eric Betzig en Bell (formado por Jay K. Trautman, Ray Wolfe, E. Mike Gyorgy y Patrick L. Finn) enhebraron tres avances. Empezaron por mejorar su sonda: alargando una fina fibra óptica hasta que se rompió y después recubriendo el vidrio con una funda metálica, crearon una sonda de 20 nanómetros de espesor que focalizaba la luz sobre un punto.

Desarrollaron, en segundo lugar, una técnica para mantener una distancia constante entre la sonda y la muestra: la microscopía de fuerza bruta. A la manera de las cerdas de un cepillo, la sonda se mantiene perpendicular a la superficie de la muestra. Se fuerza la vibración de la sonda, hacia delante y hacia atrás, para medir la resistencia opuesta por el aire entre la sonda y la muestra. Por su lado, la sonda del microscopio de fuerza atómica de IBM toca directamente la superficie de un disco, lo mismo que la aguja de la gramola. (Produce hoyos en la superficie cuando se calienta mediante un láser.)

En tercer lugar, los de Bell emplearon una película magneto-óptica desarrollada en la Universidad Carnegie-Mellon para alta densidad de almacenamiento.

Para leer una zona del disco, el equipo de Betzig monta la sonda de fibra en un dispositivo de exploración semejante a los que se encuentran en las controladoras de disco corrientes. Lanzando una haz de luz láser de baja potencia, se leen las figuras de puntos sobre la superficie, cada una de las cuales mide entre 60 y 80 nanómetros de diámetro. Un haz láser de mayor potencia "escri-





*En un disco magneto-óptico podemos centuplicar el número de bits escritos por segundo, y múltiples veces además, siguiendo una técnica ideada en AT&T que se apoya en el microscopio óptico de barrido (*arriba*). Con un microscopio de fuerza atómica, IBM ha logrado una densidad de almacenamiento semejante sobre un disco de plástico de un solo uso (*abajo*). Deberán resolverse muchos problemas de ingeniería antes de que tales dispositivos lleguen al mercado.*

be" los datos invirtiendo la magnetización de un punto. El cambio de polaridad de éstos altera su manera de reflejar la luz. No se conoce todavía bien la física subyacente bajo el fenómeno de escritura, aunque se supone que el láser calienta el extremo de la sonda, lo que invierte el magnetismo por medio de efectos térmicos. El disco puede así reescribirse muchas veces.

Los microscopios de fuerza atómica pueden escribir y leer datos con mayor rapidez que sus primos ópticos, ataca el equipo de San José. En el número del 31 de agosto de *Applied Physics Letters*, Daniel Rugar y H. Jonathan Mamin informan que la punta calentada de una sonda MFA puede leer y registrar datos en un disco de plástico a 100 kilohertz, por lo menos. (El inconveniente es que los datos quedan permanentemente registrados en el disco.) Los dispositivos de los Laboratorios Bell leen los datos a unos 10 kilohertz, una fracción de la velocidad de un tocadiscos compacto clásico.

"El problema real es la velocidad de lectura", concede Betzig, porque está limitada por el número de fotones que pueden salir a la vez de la sonda y, por tanto, se halla condicionada por la longitud de onda de la luz del láser. El MFA, que mide los hoyos en la superficie del substrato, puede alcanzar fácilmente velocidades de lectura más altas.

La lectura y la escritura constituyen los primeros pasos hacia máquinas que puedan manejar más datos. Quedan por resolver muchos problemas de ingeniería; entre ellos, detectar y corregir errores y seguir la pista de un bit específico en el mar de datos.

Los progresos podrían venir, incluso, desde otros frentes. En la Universidad de Stanford, el laboratorio de Calvin F. Quate está usando microscopía combinada de fuerza y capacitancia para apilar datos en un disco. En otros lugares, hay investigadores que continúan explorando técnicas de almacenamiento tridimensional, tales como cristales holográficos.

Nanotecnología

Granulación fina

Hace algunos años, cuando se hallaba en la Exxon Research and Engineering Company de Annandale, Larry E. McCandlish y su compañero Richard S. Polizzoti se pusieron a estudiar los carburos metálicos finamente pulverizados. Les interesaba, sobre todo, su papel de catalizadores potenciales. Pero pronto se percataron de que esos polvos podían tener propiedades físicas tan útiles como las químicas.

En la onda de otros ingenieros de materiales, a McCandlish le intrigaba también la posibilidad de materiales "de nanofase". Estos abarcan cerámicas, metales y combinaciones de los dos, que están hechos a partir de partículas extremadamente pequeñas, de menos de 100 nanómetros de diámetro. Por fuerza debían tener propiedades poco corrientes porque muchos de sus átomos están en los bordes de los diminutos "granos". McCandlish marchó a la Universidad de Rutgers donde, junto con Bernard H. Kear, jefe del laboratorio de investigación de los materiales de nanofase, empezó a buscar nuevos caminos para fabricar polvos ultrafinos de carburo de cobalto y tungsteno, material usado en herramientas cortantes y otros dispositivos resistentes al uso.



Bernard H. Kear con el pulverizador-secador de vidrio que emplea para fabricar mezclas de sales metálicas "de nanofase" en la Universidad de Rutgers. La operación constituye el primer paso en el camino hacia la creación de materiales de excepcional dureza.

Dos frutos de su trabajo investigador fueron un proceso para fabricar partículas de nanofase de carburo de cobalto y tungsteno y una nueva compañía llamada Nanodyne, empresa conjunta de Rutgers y Procedyne, fabricante local de reactores industriales de lecho fluido. Nanodyne posee los derechos sobre la propiedad intelectual creada en el laboratorio de Kear, y McCandlish ocupa la dirección científica de la empresa.

Hasta hace muy poco, esos materiales se fabricaban sólo en cantidades de laboratorio, evaporando los ingredientes en el seno de un gas inerte y dejándolos condensar sobre una superficie fría. Los investigadores de Rutgers optaron por fabricar los polvos a partir de soluciones acuosas; y llegaron a compuestos de cobalto y tungsteno que se podían mezclar y disolver en agua, aerosolizar y secar por pulverización de modo que producían mezclas extremadamente finas de sales de tungsteno y cobalto de cualquier composición deseada.

McCandlish y Kear perfeccionaron luego cierto proceso en virtud del cual el tungsteno reaccionaba con carbono para producir carburo de tungsteno. Se forzaba, para ello, el paso de una mezcla de monóxido de carbono e hidrógeno sobre las sales metálicas, operación que decidieron podía realizarse en un reactor industrial de lecho fluido. (Es éste un aparato donde las partículas se agitan en una corriente de gas.) Resultan de ello partículas de carburo de tungsteno de menos de 50 nanómetros de diámetro embutidas en granos mayores de cobalto.

Con ayuda de subvenciones oficiales, Nanodyne produce cientos de kilos de carburo de cobalto y tungsteno en nanofase cada año y está enviando muestras a clientes potenciales para promoción. McCandlish dice que el carburo de cobalto y tungsteno de nanofase es bastante más duro que el material corriente y que las herramientas fabricadas con él parecen desgastarse a un ritmo mitad del normal. Aunque probablemente el producto de nanofase será varias veces más caro que su equivalente convencional, la mejora de propiedades significa que podría captar una fracción substancial del mercado mundial, estimado en unos veinte millones de kilogramos.

Los usuarios pueden dispersar el polvo a alta temperatura sobre super-

ficies para crear recubrimientos o comprimirlo y cocerlo hasta que los granos se adhieran entre sí y creen una figura rígida. Kear y McCandlish prevén herramientas de nanofase para el trazado de circuitos, anillas estancas en las bombas, dientes de motoniveladoras, cuchillos industriales y piezas de taladros que pueden ir desde los muy grandes (empleados en la perforación de pozos) a los muy pequeños (para tarjetas de circuitos impresos).

A Nanodyne le ha salido un competidor, Nanophase Technologies de Darien, que se está concentrando en cerámicas de nitruro de silicio y de óxidos de aluminio, zirconio e itrio. Sabido es que las cerámicas tradicionales adolecen de fragilidad excesiva para muchas aplicaciones; pero las investigaciones de Richard W. Siegel, del Laboratorio Nacional de Argonne, Horst W. Hahn, de Rutgers, y otros han puesto de manifiesto que las cerámicas de nanofase pueden ser plásticas o incluso superplásticas a altas temperaturas, es decir, admiten, sin romperse, una notable deformación.

La fabricación de las cerámicas de nanofase debe resolver el problema del control del tamaño de las partículas durante el cocido, parte del proceso de fabricación. Las partículas tienden a aglomerarse y crecer, lo que destruye sus propiedades. Todas las cerámicas de óxidos que Nanophase está desarrollando son transparentes, lo que demuestra que las partículas y los poros entre ellas son de diámetro inferior a 10 nanómetros, muy por debajo de la longitud de onda de la luz visible. Se espera que parte de las cerámicas de nanofase se usen en sensores electrónicos.

En el horizonte aparecen otras aplicaciones específicas para los nanomateriales. En el Instituto Nacional de Patrones y Tecnología, Robert D. Shull está investigando el potencial de los nanocompuestos en equipos de refrigeración magnética. Esta se usa ahora sólo dentro de los 20 grados del cero absoluto, pero los nuevos materiales podrían ampliar ese dominio. Ami E. Berkowitz, de la Universidad de California en San Diego, mostró recientemente que los nanocompuestos tienen propiedades magnéticas que los podrían hacer útiles en las cabezas reproductoras de las grabadoras magnéticas, y Ronald F. Ziolo, de Xerox, ha producido imanes transparentes de nanofase que podrían encontrar aplicación en máquinas copiadoras o de facsímil.

Ante la sospecha de que la estrecha relación entre la universidad y Nanodyne pueda ahogar la libertad de investigación, responde uno de los implicados que no se corrompe con ello la ciencia, sino que se enriquece. La estrecha colaboración entre el laboratorio y el mercado puede ser la ventaja competitiva de Nanodyne y la norma de la industria del mañana.

Millones de buckitubos

Fullerenos industriales

No ha transcurrido un año desde que el investigador de la NEC Corporation Sumio Iijima presentase las primeras microfotografías de cilindros de carbono de tamaño nanométrico ante una sorprendida audiencia de expertos, y se ha encontrado ya la manera de fabricar a gramos los tubos de dureza espectacular. Los inversores han puesto su mirada en ellos.

Poco después de que Thomas W. Ebbesen y P. M. Ajayan describieran su método en *Nature*, llovieron sobre NEC las solicitudes de información. Los empresarios de todo el mundo suspiran por la resistencia excepcional de unos túbulos dotados, además, de múltiples propiedades eléctricas.

Los buckitubos se pueden considerar fullerenos "estirados". Constan de capas de grafito resultantes de empalmar las dos mitades de un fullereno esférico. Conjuntamente, las dos especies globular y alargada constituyen una tercera forma del carbono, después del diamante y el grafito, que extiende el alcance del elemento a todo el dominio del imperio de Euclides. El diamante vive en tres dimensiones, las capas de grafito en dos, los buckitubos en una y las buckibolas en ninguna.

Iijima descubrió los túbulos hace más de un año, mientras examinaba los electrodos de un arco de carbono del tipo de los empleados para producir carbono 60 y fullerenos con otros números de átomos de carbono. Halló que todos los túbulos estaban integrados por dos o más cilindros concéntricos. Tenían diámetros de sólo dos nanómetros y longitudes de hasta un micrometro o más.

En marzo de este año, Ebbesen y Ajayan descubrieron que, alterando la presión del gas inerte que rodea el arco y ajustando otras variables, podían depositar un grano duro de material de unos cinco milímetros de diámetro sobre un electrodo. Cuando abrieron el grano, hallaron un núcleo de buckitubos casi puros. El ritmo de conversión era de un 25 por ciento, más de diez veces la producción de los generadores que producen fullerenos esféricos.

Merced a ese rendimiento elevadísimo, dice Ebbesen, los buckitubos son más baratos que los fullerenos. Además, debe ser más fácil incrementar la producción. Dado que los buckitubos se forman en la varilla y no en el propio arco como les ocurre a los fullerenos, "en principio se puede obtener una producción todavía más alta con una varilla más larga", dice Ebbesen.

El y Ajayan han determinado ya que una mezcla de muchas clases de tubos se muestra buena conductora de la electricidad, lo que implica que algunas configuraciones sean óptimas conductoras. En la empresa NEC se dedica el máximo esfuerzo a la caracterización de diversas configuraciones. Para ello, deben primero generar tubos de un diámetro y estructura dados y después medir la conductividad eléctrica de cada tubo.

Los teóricos calculan que las propiedades más interesantes aparecerán sólo en los diámetros pequeñísimos, del orden del nanómetro, donde los efectos cuánticos adquieren interés. "Las formas de alta conductividad que hemos calculado deben ser absolutamente metálicas y, en principio, tan buenas conductoras como el cobre", expone John W. Mintmire, químico teórico del Laboratorio de In-



Los túbulos concéntricos de carbono son tan finos que dan lugar a efectos cuánticos. El gráfico de ordenador se presenta por cortesía de NEC/Handa.

vestigación Naval de Washington. "La movilidad de los electrones es comparable con la del grafito, pero un buckitubo tiene un número más alto de portadores de carga", aclara.

Otras variantes del buckitubo habrán de ser aislantes o semiconductoras. Hasta ahora, sin embargo, ninguna ha evidenciado capacidad superconductora, a diferencia de los fullerenos contaminados con metales alcalinos. La variedad de propiedades anima a los ingenieros electrónicos porque les da la flexibilidad de proyectar dispositivos extremadamente pequeños.

¿Qué ocurre con la resistencia mecánica? David Tománek y sus colaboradores de la Universidad estatal de Michigan calculan que el carbono 200, un cilindro bastante grueso de pared única, centuplicará la resistencia de un hilo de iridio de la misma longitud.



Kenneth L. Beattie nos enseña un prototipo de "genosensor" desarrollado en el HARC. Tales pastillas de ordenador portadoras de miríadas de segmentos de ADN pueden revelar rápidamente si un individuo es portador de genes relacionados con enfermedades. Foto: Dan Ford. Connolly/Picture Group.

Diagnóstico macromolecular

Secuenciación del ADN con fines clínicos

Hay cuatro letras capaces de responder, por sí solas, a las preguntas sobre las causas de las enfermedades. Ciertas cadenas de G, C, A y T —las bases de ácidos nucleicos guanina, citosina, adenina y timina— deletrean genes que instruyen a las células para que realicen funciones críticas. Pero el simple cambio de una T por una A determina, por ejemplo, la anemia celular. Se acaba de relacionar la gravedad de ciertos tipos de cáncer con cambios en el gen p53.

La proyección que liga variaciones genéticas con enfermedades se ve favorecida por la incorporación de las máquinas en ese proceso. En particular, dentro del marco del Proyecto Internacional Genoma Humano. Pero no sólo en éste. Las técnicas de secuenciación prometen convertirse en poderosa herramienta de diagnóstico clínico. "Queremos lanzar productos que se dirijan hacia el médico, no hacia los auxiliares de laboratorio", anuncia Jonathan Briggs, director en funciones de Affymetrics, subsidiaria de la firma de biotecnología Affymax Research, con sede en Palo Alto.

Médicos e investigadores recurren a las técnicas de secuenciación de ADN para desarrollar pruebas de interés clínico, observa Michael Hunkapiller, de la empresa Applied Biosystems, Inc. (ABI) con sede en Foster City, pionera del primer secuenciador automático de ADN y proveedora principal de sistemas que rompen el ADN, adhieren un marcador fluorescente a cada base y empalman de nuevo las secuencias. Un lector óptico traduce las señales ópticas y las introduce en un ordenador para registrar el orden de las bases.

Richard A. Gibbs, director del centro de secuenciación de ADN adscrito a la facultad de medicina de la Universidad de Baylor, usa la secuenciación por fluorescencia para seguir familias sospechosas de llevar una o más de las 100 mutaciones que causan la fibrosis quística. "No nos preguntamos ya si un gen funciona o no; nos preocupan las diferencias específicas en el ADN de esta persona", explica. Gibbs y otros se sirven de esta técnica para comparar el ADN en diferentes cepas del virus HIV que causa el sida, en la esperanza de averiguar quién adquirió qué de quién y cuándo. De ahí se extrapola fácilmente para detectar ciertas bases que se sabe están asociadas a la resistencia a los fármacos.

Los sistemas secuenciadores disponibles hoy, no obstante, requieren todavía la atención de técnicos superiores para interpretar los cálculos del ordenador. Se tarda semanas en editar la secuencia del gen de la fibrosis quística. De ahí que los investigadores de ABI, el Instituto de Tecnología de California y otras instituciones se hayan empeñado en crear algoritmos que permitan a los ordenadores hacer diagnósticos fidedignos.

Hay fundadas esperanzas en la automatización del diagnóstico a través de microprocesadores capaces de detectar directamente los genes aberrantes. El desarrollo de tales pastillas ("chips") para el ADN constituye el punto de mira del Centro de Investigación Superior Houston (HARC), con sede en The Woodlands, y de Affimetrics. Se apilan segmentos de ADN de ocho bases de longitud sobre la superficie de un chip y los someten a la acción de una muestra del paciente. La nueva hebra se suelda, o hibrida, con bases complementarias (cada G con C, A con T), retorciéndose de una manera que revela si el ADN de un paciente se ha ligado a un gen normal o a una secuencia mutante.

Esa es, a grandes trazos, la nuez de la técnica genosensora, como la denominan el grupo de HARC, dirigido por Kenneth L. Beattie. La clave de tal método de diagnosis estriba en un sistema de detección sensible capaz de registrar los cambios de las propiedades eléctricas cuando los ácidos nucleicos se enlazan. Un ordenador sigue la pista de la secuencia y posición de cada sonda de ocho bases, de modo que cualquier cambio en la carga eléctrica de una zona dada se traduce rápidamente a una lectura de secuencia.

Los investigadores confían en inmovilizar conjuntos de ADN suficientemente densos para poder explorar muestras de diversos pacientes o realizar un reconocimiento genético completo de un individuo. El desarrollo de técnicas sencillas de diagnóstico de ADN creará un mercado de pruebas genéticas donde hoy no existe ninguno. Pero la aceptación dependerá también de la eficacia y del auxilio que preste al tratamiento.

Drew van Camp

Neuronas para ordenadores

Las redes neuronales artificiales son modelos informáticos que se inspiran en la estructura y el comportamiento de las neuronas reales. Estas redes, lo mismo que el cerebro, son capaces de reconocer pautas o figuras, de reorganizar datos, y de algo del más alto interés: pueden aprender. Las redes artificiales hállanse compuestas de objetos denominados unidades, que vienen a representar los cuerpos de las neuronas. Las unidades están interconectadas mediante enlaces, que actúan a modo de axones y dendritas. Cada enlace aplica sobre la salida de su unidad un coeficiente de ponderación, un factor análogo a la intensidad de conexión en una sinapsis. El enlace transfiere entonces el valor ponderado de la salida a otra unidad, la cual suma todos los valores de las señales aferentes a través de los enlaces. Cuando la suma total supera cierto valor umbral, la unidad se activa.

El aprendizaje consiste en la modificación de las pautas de activación. Se cree que, en las neuronas reales, el aprendizaje se produce en las sinapsis; al modificar las intensidades de conexión entre sinapsis, se altera también la pauta de activación de la red. En las neuronas artificiales, el aprendizaje se produce por modificación de los coeficientes de ponderación de los enlaces.

Las redes de neuronas artificiales están compuestas por unidades de tres tipos. Las unidades de entrada permiten el ingreso de información procedente del mundo exterior. Las unidades de salida envían señales que el mundo exterior puede percibir. Las unidades ocultas actúan de intermediarias entre las de ingreso y egreso; no reciben directamente señales del exterior ni producen tampoco salida visible.

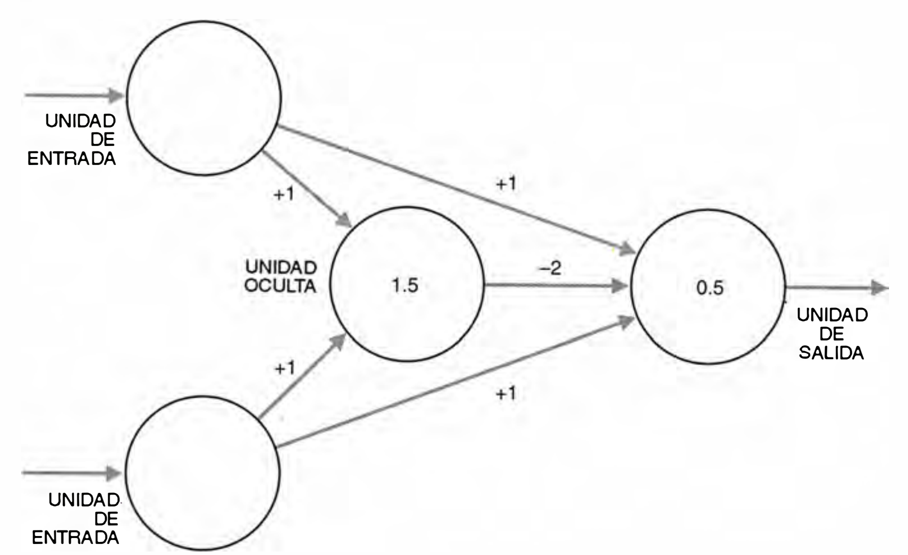
La primera ilustración representa, en esquema, una red muy sencilla. Los números que figuran en el interior de las unidades indican valores umbrales; los situados sobre las líneas de conexión denotan el peso del enlace. Caben los atajos: ciertas conexiones de entrada pueden circunvalar la unidad oculta.

Cuando a una de las unidades de entrada le llega un 1 y a la otra se le introduce un 0, el ingreso total en la unidad oculta será $(1 \times 1) + (0 \times 1) = 1$. Puesto que este valor está por debajo del umbral, la unidad oculta no se activará (esto es, su señal eferente será igual a 0). Los valores llegados a la unidad de salida serán $(1 \times 1) + (0 \times (-2)) + (0 \times 1) = 1$, total que rebasa el valor umbral, 0,5. Por consiguiente, la unidad de salida se activará.

No se habrá dejado de notar que la lógica del sistema remeda la de una puerta "O exclusiva", que suele abreviarse XOR (del inglés eXclusive OR). Específicamente, si una y sólo una de las unidades de entrada recibe el valor 1, la red producirá un valor de salida también igual a 1. En los demás casos, la salida generada será 0, esto es, la salida permanecerá inerte o inactivada. El lector podrá verificar que las otras tres combinaciones de entradas producen en la salida los mismos efectos que generaría una puerta O exclusiva.

La idea de remedar una puerta XOR mediante una red neuronal no se nos antoja demasiado apasionante. A decir verdad, por selección cuidadosa de las ponderaciones y los umbrales cabe mimetizar cualquier función lógica. Pero lo que sí tienen estas redes de interesante es que no necesitamos ser nosotros quienes asignemos los pesos ni determinemos los umbrales. Para producir la XOR podríamos haber partido de cualesquiera pesos y umbrales; después, al serle mostradas repetidamente las configuraciones de entradas y salidas deseadas, la red acabaría por aprender ella sola los pesos necesarios para materializar una puerta XOR. Y lo que es aún más interesante, la red es capaz de generalizar lo que ha aprendido. En el caso de grandes conjuntos de datos puede reconocer pautas que jamás haya visto.

La creación de una red así exige efectuar ciertas modificaciones en nuestras neuronas artificiales. Ante todo, las matemáticas utilizadas du-



La red de neuronas artificiales aquí mostrada representa una puerta "O exclusiva", o puerta XOR: la unidad de salida se activa exclusivamente cuando le es suministrado un 1 a una y sólo a una de las entradas. Los números situados sobre las líneas de conexión son coeficientes de ponderación; los ubicados dentro de las unidades denotan valores umbrales.

DREW van CAMP es programador de ordenadores en la Universidad de Toronto. Está especializado en la creación de simuladores de redes neuronales destinadas a diversas aplicaciones.

rante la instrucción de la red se simplifican mucho, si podemos evitar tener que modificar a la vez ponderaciones y umbrales mientras se procede al entrenamiento. Ello es fácil de conseguir. Cualquier unidad con umbral T positivo y cierto número n de enlaces de entrada puede ser reemplazada por una unidad de umbral 0 y $n + 1$ enlaces, en la que el enlace extra tiene peso $-T$ y procede de una unidad permanentemente excitada (es decir, que produce una salida constante e igual a 1). Tal artificio se denomina "polarización". Las redes de neuronas artificiales suelen valerse de esta unidad de polarización, que está conectada a cada una de las unidades de la red, convirtiendo así los umbrales en pesos. Por otra parte, el análisis matemático se simplifica al representar la salida mediante una función sigmoide. La sigmoide no es más que aproximación lisa de una función umbral.

Aunque existen diversos métodos para instruir a una red, he optado en esta ocasión por uno perteneciente a una categoría especial, los conocidos por algoritmos de aprendizaje supervisado (existen también algoritmos de otros tipos, como el aprendizaje no supervisado y el aprendizaje reforzado). En el aprendizaje supervisado los coeficientes de ponderación de la red se van ajustando de manera que las salidas reales de la red vayan aproximándose a las deseadas. Entre los métodos de instrucción de esta categoría, uno de los más fecundos es el algoritmo de propagación retrógrada, o retropropagación.

Para quienes tengan cierta tolerancia por el cálculo diferencial elemental, lo que se hace es tomar la derivada de una función al objeto de hallar la dirección que torna mínimo el error cometido por la red. La función de error más comúnmente utilizada es la suma de los cuadrados de los errores de las unidades de salida. El primer recuadro adjunto enumera las ecuaciones y los pasos necesarios para llevar a la práctica el algoritmo de retropropagación.

Mi primer ejercicio consistió en una red autocodificadora. Tales dispositivos sirven para la compresión de regularidades. Para fijar ideas, pensemos en una red que disponga de cuatro unidades de entrada, dos unidades ocultas y cuatro unidades de salida (un codificador 4-2-4). Al serle presentada a la red una distribución cualquiera de señales aferentes, sus cuatro valores han de ser combinados en las dos unidades ocultas. Estos dos valores han de poder entonces reproducir en las unida-

Instrucción de una red de neuronas artificiales

Las redes aprenden mediante sucesivas repeticiones de un problema, cometiendo errores cada vez menores en cada iteración. La función más corrientemente utilizada para la medición del error es la suma de los cuadrados de los errores individuales de las unidades de salida:

$$E = \tfrac{1}{2} \Sigma (y_i - d_i)^2$$

La variable d_i denota el valor de salida deseado en la unidad i, mientras que y_i es el verdadero valor de la salida, siendo y_i el correspondiente valor de la función sigmoide $1/(1 + e^{-x})$. Para hacer mínimo el error se toma la derivada del error respecto de w_{ij}, que es el coeficiente de ponderación entre las unidades i y j:

$$\frac{\partial E}{\partial w_{ij}} = y_i\, y_j (1 - y_j) \beta_j$$

donde $\beta_j = (y_j - d_j)$ para unidades de salida y $\beta_j = \Sigma_k w_{jk} y_k (1 - y_k) \beta_k$ en el caso de unidades ocultas (k representa el número de unidades de la capa siguiente a las que está conectada la unidad j.) Señalemos que $y_j (1 - y_j)$ es la derivada de la función sigmoide.

Como vemos, el error es directamente calculable para los enlaces que van a las unidades de salida. Sin embargo, en el caso de una unidad oculta, la derivada depende de valores calculados en todas las capas que vienen tras ella. Es decir, es preciso retropropagar el valor β a través de la red para calcular las derivadas.

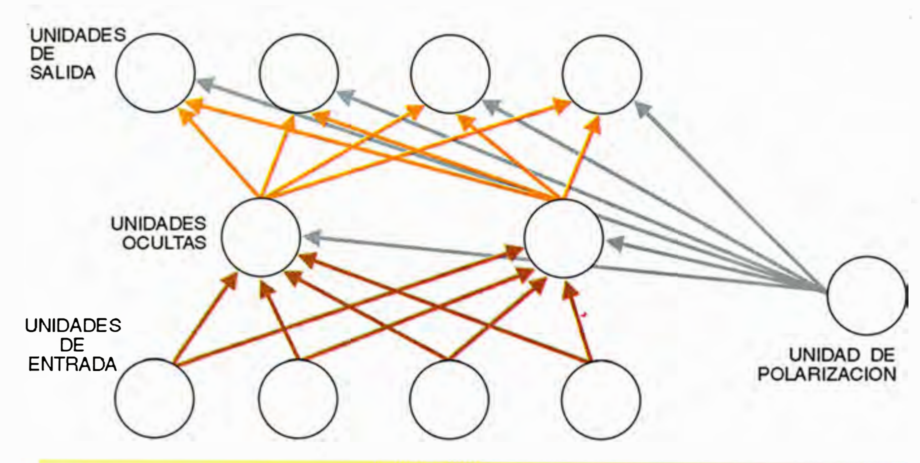
Merced a las ecuaciones anteriores, podemos formular el algoritmo de retropropagación como sigue:

- Se elige un valor del incremento, δ (utilizado para actualizar los pesos)
- Hasta que la red esté entrenada,
  - Para cada patrón de muestra,
    - Se efectúa una pasada progresiva por la red, produciendo un patrón de salida.
    - Se calcula $\beta_j = (y_j - d_j)$ para todas las unidades de salida.
    - Se calcula β para todas las demás unidades de salida (desde el último nivel hasta el primero) utilizando el resultado del nivel consecutivo siguiente:

$$\beta_j = \Sigma_k\, w_{jk} y_k (1 - y_k) \beta_k .$$

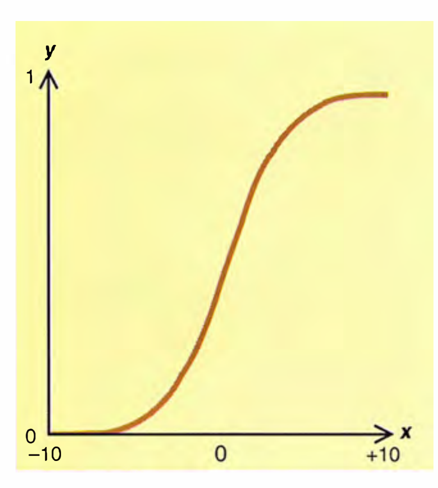
    - Para todos los pesos de la red, modifíquese el peso en

$$\Delta w_{ij} = -\delta y_i\, y_j (1 - y_j) \beta_j .$$



PATRONES ENTRADA				SALIDAS UNIDADES OCULTAS		SALIDAS REALES			
1	0	0	0	0,03	0,97	0,91	0,10	0,00	0,07
0	1	0	0	0,98	0,96	0,07	0,88	0,06	0,00
0	0	1	0	0,91	0,02	0,00	0,10	0,91	0,06
0	0	0	1	0,03	0,07	0,07	0,00	0,09	0,90

Red codificadora, que comprime series de datos. La red reprodujo la entrada representando las series bajo forma esencialmente binaria (como revelan las unidades ocultas).



Función sigmoide definida por la ecuación y = *1 / (1 +* e^{-x}*). No es más que aproximación lisa de la función umbral, aunque mucho más sencilla en su resolución matemática. Su derivada es* dy / dx = y*(1 −* y*)*

des de salida la distribución inicial de los cuatro suministrados en la entrada. La distribución completa de los cuatro valores de entrada ha de quedar, pues, codificada en las dos unidades ocultas.

Señalemos que, en el codificador 4-2-4, cada una de las entradas está conectada a cada una de las unidades ocultas. De igual manera, cada unidad oculta se halla conectada a cada unidad de salida. La unidad de polarización está conectada a todas las unidades ocultas y de salida (no hay necesidad de conectar la unidad de polarización a las de entrada, pues éstas meramente reproducen las señales que les son suministradas). Cada una de las cuatro pautas que yo pretendía enseñar a reconocer a la red tiene una unidad activada y otras tres inertes.

Antes de comenzar la instrucción de la red establecí los pesos iniciales tomando valores al azar entre −1 y +1. Cuando le presenté las cuatro series a esta red "ignorante", el error total (el valor de *E*) varió entre 3 y 5 (según los pesos iniciales).

El entrenamiento o instrucción de la red consistió en presentarle repetidamente las series iniciales e ir reajustando los pesos después de cada presentación. Establecí discrecionalmente que la red habría alcanzado un nivel operativo aceptable cuando el error total en cualquiera de las cuatro series fuese menor que 0,1. Al aplicar este criterio descubrí que hacían falta entre 800 y 2000 presentaciones antes de que la red aprendiese la tarea, dependiendo el número de repeticiones de la amplitud del paso *d* utilizado para reajustar los pesos. A decir verdad, una de las partes más críticas de la instrucción de la red consistió precisamente en la elección de *d*. Si el valor seleccionado es demasiado bajo, la red tardará demasiado en converger. Si este valor es demasiado alto, la red se torna inestable y puede que nunca converja. Llegué, mediante tanteos, a decidirme por un valor *d* = 0,5. Aunque la red no aprendía muy rápidamente, nunca perdió los estribos.

En cuanto la red estuvo instruida quise ver la distribución de valores internos que utilizaba para codificar las series que le eran presentadas. Las unidades ocultas contenían valores como 0,03, 0,97, 0,98 y 0,07. La red, en esencia, había desarrollado un código binario para representar las series.

Decidí construir una red capaz de aprender aritmética; concretamente, la adición de dos números binarios de tres cifras. La entrada a la red estaría formada por los seis dígitos binarios que especificaban los sumandos. La salida habría de estar constituida por los cuatro dígitos binarios de que puede componerse la suma (son necesarios cuatro dígitos por si hay arrastre al sumar).

Antes de construir la red preparé un juego de 64 series de ejercitación. Para cerciorarme de que las representaciones de los números mediante tres bits eran las correctas, redacté un breve programa que efectuaba los cálculos y producía como salida todas las series de ejercitación. El problema siguiente consistía en determinar la arquitectura de la red. Opté, una vez más, por utilizar un solo nivel oculto, pero no estaba seguro de cuántas unidades debía utilizar. Ello se debe a un problema que suele presentarse durante el entrenamiento de las redes de neuronas artificiales, a saber, que su funciona-

Estructuras de datos y parámetros de la red

```
/*Parámetros de la red*/
 #define NUM__ENTRADAS    4      /*número de unidades de entrada*/
 #define NUM__OCULTAS     2      /*número de unidades ocultas*/
 #define NUM__SALIDAS     4      /*número de unidades de salida*/
 #define NUM__POLAR       1      /*número de unidades de polarización*/
 #define INCREMENTO       0.5    /*valor del paso para reajuste de los pesos*/

/*Estructuras de datos de la red: Unidad, Red*/
 typedef struct Unidad{
        double    input;         /*total de las entradas*/
        double    output;        /*total de las salidas (entrada a través
                                      de la función sigmoide)*/
        double    target;        /*salida deseada (para unidades de salida)*/
        double    beta;          /*derivada del error (retropropagada)*/

 }Unidad;

 typedef struct Red{
        Unidad    entrada[NUM__ENTRADAS];  /*capa de unidades de entrada*/
        Unidad    ocultas[NUM__OCULTAS];   /*capa de unidades ocultas*/
        Unidad    salida[NUM__SALIDAS];    /*capa de unidades de salida*/
        Unidad    polar[NUM__POLAR];       /*capa de unidades de polarización*/

/*Conexiones entre capas (atención al orden de los índices)*/
/*El 2 de e2o es homófono de 'to' en inglés y significa 'a'*/
        double    e2o[NUM__OCULTAS][NUM__ENTRADAS]; /*entradas a ocultas*/
        double    o2s[NUM__SALIDAS][NUM__OCULTAS];  /*ocultas a salidas*/
        double    p2o[NUM__OCULTAS][NUM__POLAR];    /*polar. a ocultas*/
        double    p2s[NUM__SALIDAS][NUM__POLAR];    /*polar. a salidas*/

        FILE      *fpPatrones;   /*fichero circular de patrones*/
        double    error;         /*error de la red*/

 } Red;

/*Macros útiles: sigmoide (derivada), azar, cuadrado*/
 #define sigmoide(x)            (1.0/(1.0+exp(−double)(x)))
 #define DerivadaSigmoide(x)    ((double)(x)*(1.0−x)))
 #define azar(x)                ((double)rand()/(RAND__MAX))
 #define cuadrado(x)            ((x)*(x))
```

miento va mejorando indefinidamente al reiterar los ejercicios de entrenamiento (suponiendo que el procedimiento de reajuste de los coeficientes de ponderación sea estable). Pero si se le proponen series no pertenecientes a los ejercicios de instrucción, se observará que el funcionamiento de la red en tales series mejora al principio, mas luego se torna cada vez peor.

Este proceso recibe el nombre de "sobreajuste". Se produce después de que la red haya aprendido ciertas reglas generales atinentes a los datos. Lo que sucede es que, durante el proceso de instrucción, la red aprende más y más sobre las anomalías de la colección de ejercicios de entrenamiento. Trata después de generalizar estas anomalías a otros datos y en consecuencia puede producir errores grandes.

Para evitar sobreajustes de importancia, el número de pesos de la red debería ser mucho menor que el número de bits requeridos para especificar la salida deseada para todos los ejercicios de entrenamiento. En el caso de la tarea de suma binaria, el número de coeficientes de ponderación debería ser mucho menor que 256 (64 series de ejercitación por 4 dígitos de cada salida). Valiéndome de esta regla empírica decidí probar con 15 unidades ocultas, seis unidades de entrada, cuatro unidades de salida y una unidad de polarización, lo que daba un total de 169 conexiones. Esta red tardó mucho más en aprender que las anteriores; de hecho, exigió más de 30.000 iteraciones.

En cuanto estuve seguro de que la red era susceptible de instrucción, ensayé algo diferente. Eliminé cuatro de las 64 series de que constaban los ejercicios de instrucción, alteré al azar los pesos de los enlaces y volví a entrenar la red utilizando solamente las 60 series restantes. Una vez instruida la ensayé con las cuatro ristras que no le habían sido presentadas nunca. La red produjo los resultados correctos correspondientes a ellas. ¡Había aprendido a efectuar la adición binaria!

Los lectores que deseen obtener una copia del programa a que se refiere el autor, deberán enviar un disco de 3,5 o de 5¹/₄ pulgadas vacío (formato MS-DOS únicamente) junto con un sobre de retorno, franqueado y con sus señas, a Prensa Científica, Taller y laboratorio, Viladomat, 291, 6.º, 1.ª, 08029 Barcelona. El disco les será devuelto con el programa grabado.

Juegos matemáticos

Ian Stewart

¿Es audible la forma de un tambor?

El decorado representaba una escena romántica: el valle del Rin bañado por la luz de la Luna. La orquesta, en el foso, ensayaba *El ocaso de los dioses* de Wagner. Había llegado a la trágica muerte de Sigfrido; el director, Otto Templafer, alzó la batuta para atacar la *Marcha fúnebre*. El solo de los timbales, con ritmo intrincado y repetido en do sostenido, piano, piano...

"¡Nein! ¡No, no y no!", gritó Templafer, arrojando al suelo la batuta. "¡No es así, incompetentes cochinos!"

El primer percusionista, no muy sabiamente, protestó.

"Pero, maestro... ¡El ritmo ha sido absolutamente preciso!"

"!Ritmo, bien!", ladró Templafer.

"El tempo ha sido exactamente el que indica la partitura."

"¡No me quejo del tempo!", aulló el director.

"El tono fue un do sostenido perfecto..."

"¡El tono! ¿El tono? Claro que el tono era perfecto! ¡Yo mismo lo comprobé mientras la orquesta estaba afinando! Mi audición es en extremo exacta. ¡Y poseo congénito un sentido del tono muy preciso!"

"Entonces, ¿qué?"

"El sonido, bobo! ¡El sonido! ¡Eso es lo que pasa!"

El primer percusionista estaba desconcertado.

"¡No he notado nada raro en el sonido!"

"¡Desde luego que usted no! ¡No posee mi agudeza auditiva! ¡Uno de los timbales sonaba... mal!"

"¿Mal, Herr Templafer? Mal ... ¿en qué?"

Resultaba difícil describirlo. Otto se esforzó en expresar lo que había oído.

"Sonaba demasiado... cómo decir... demasiado cuadrado. Los demás timbales tenían su sonido habitual... un sonido redondo; pero uno de ellos... ¡vaya, tiene esquinas!"

"Pero, vamos a ver, maestro... ¡No estará diciendo en serio que puede oír la forma de un tambor!"

"He oído lo que he oído", replico Otto empecinado. "Uno de los timbales es demasiado cuadrado."

"El maestro tiene razón", silboteó una voz aflautada desde las simas del foso orquestal. "El mío es cuadrado."

"¿Con qué carrete me sales tú ahora?", rezongó fastidiado el primer percusionista.

"Digo que mi timbal es cuadrado. El señor Warthog se empeñó."

Sandy Warthog era el figurinista y diseñador de los decorados.

"¿Y por qué hizo eso?", quiso saber Templafer.

"Tendrá que preguntarle a él", repuso la vocecilla. "Yo no tengo ni pajolera idea."

Otto dejó la batuta en el atril, disgustado. "¡Ahora hasta los decoradores meten las narices en la música! ¡Cosas veredes...! Pueden ustedes... euh... descansen cinco minutos mientras tengo unas palabritas con Herr Warthog."

Otto encontró a Warthog en la cafetería, tomándose una soda light. Concluidos los gritos por falta de oxígeno, se pudo afrontar el problema de forma desapasionada y racional.

"Otto, beibi, es absolutamente crucial para el concepto integral de mi diseño. ¡Si los tambores tuviesen todos la misma forma, no habría variedad! ¡El escenario, los figurines, los decorados... todo proclama la importancia de la diversidad! ¡Por eso hemos pintado de azul la mitad de los violines y hemos soldado tres trombones en uno!"

"No me había dado cuenta", musitó Otto. "Porque no afecta al sonido."

"Usted posee el oído más fino del mundo, Otto, pero parece ciego a todo lo visual."

"Yo pude oír que el timbal era cuadrado."

"Increíble, sí."

"Fue algo de los armónicos", explicó Otto. "Demasiado puros, me parece. Los armónicos de un parche circular se caracterizan por su falta de armonía. Tienen que ser las funciones de Bessel."

"¿Cómo ha dicho?", saltó Warthog.

"Los nodos de los modos", ofreció Otto, sin desvelar gran cosa el misterio. "Cursé teoría musical y tuve que estudiar todos los primeros escritos de carácter matemático. Un tambor, al sonar, produce varias notas diferentes a la vez, correspondientes a los distintos modos de vibración del parche. Cada modo posee una frecuencia propia, o sea, un tono. Leonhard Euler calculó el espectro vibratorio de un tambor circular —la gama de frecuencias de los modos fundamentales— valiéndose de unos artilugios matemáticos llamados funciones de Bessel. En el caso de un parche cuadrado se obtienen solamente funciones sinusoidales y los nodos —los lugares donde el parche permanece estacionario— adoptan configuraciones características."

"En realidad, a mí me importa poco el espectro vibratorio del parche", prosiguió Otto. "No me importa qué sonidos puedan generar los tambores, con tal de que todos suenen exactamente igual."

"Pues va a ser difícil", dijo Warthog. "Yo quiero que los tambores sean por lo menos de dos formas diferentes, y usted, que todos tengan espectros idénticos. La cuestión es, por tanto: ¿podrán tambores de formas distintas sonar exactamente igual?"

"O, como el primer percusionista me preguntó hace un momento, ¿se puede oír la forma de un tambor?"

Warthog casi salta de la silla.

"¡Ya lo tengo! ¡Es un célebre problema matemático! Fue propuesto por Marc Kac en 1966."

"¿Y cuál es la solución?"

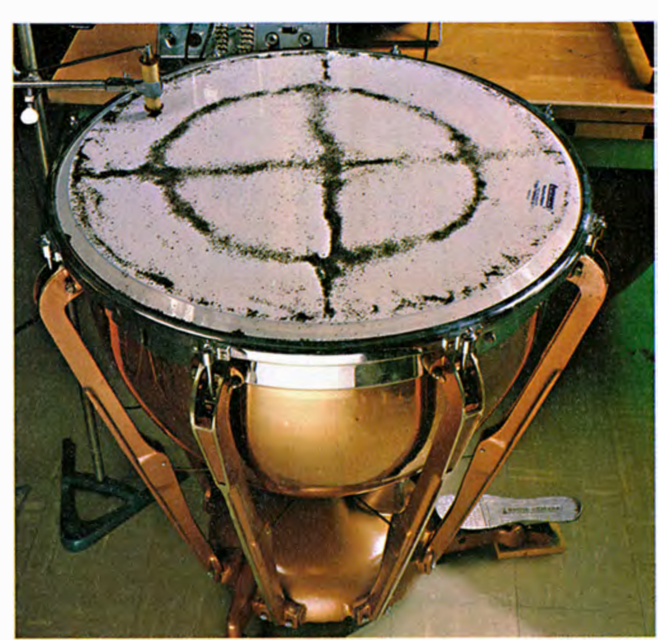
"No tengo ni idea", dijo Warthog. "Pero puedo encargarle a alguien que la averigüe", añadió.

"Más le valdrá que la haya", dijo Otto. "Como los timbales no tengan igual sonido no va a haber *El ocaso de los dioses*."

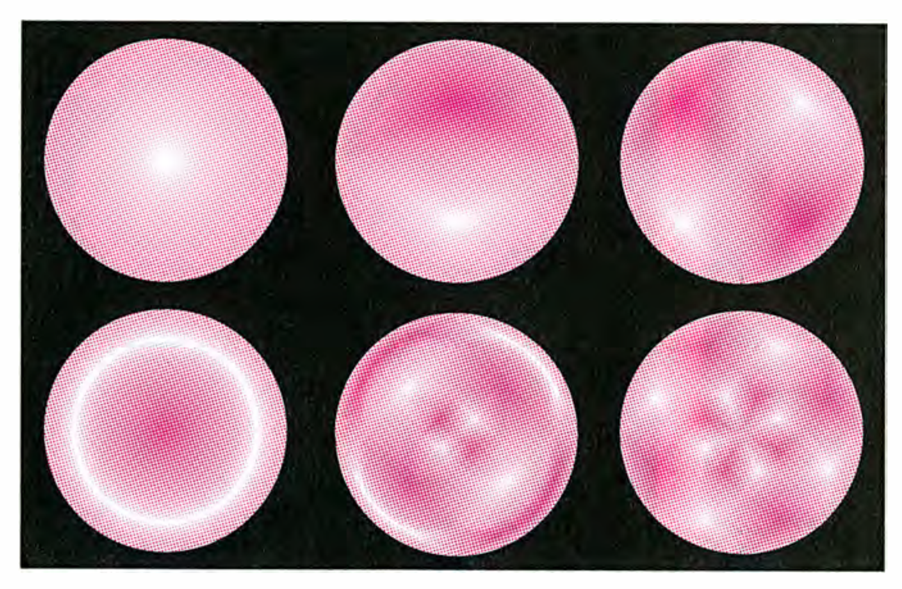
La cuestión de Kac es mucho más importante de lo que su primera formulación pudiera hacer pensar. La frecuencia de un sonido es el número de vibraciones por segundo; el

1. Timbales espolvoreados. El polvo se acumula en los nodos de vibración, puntos del parche que permanecen inmóviles.

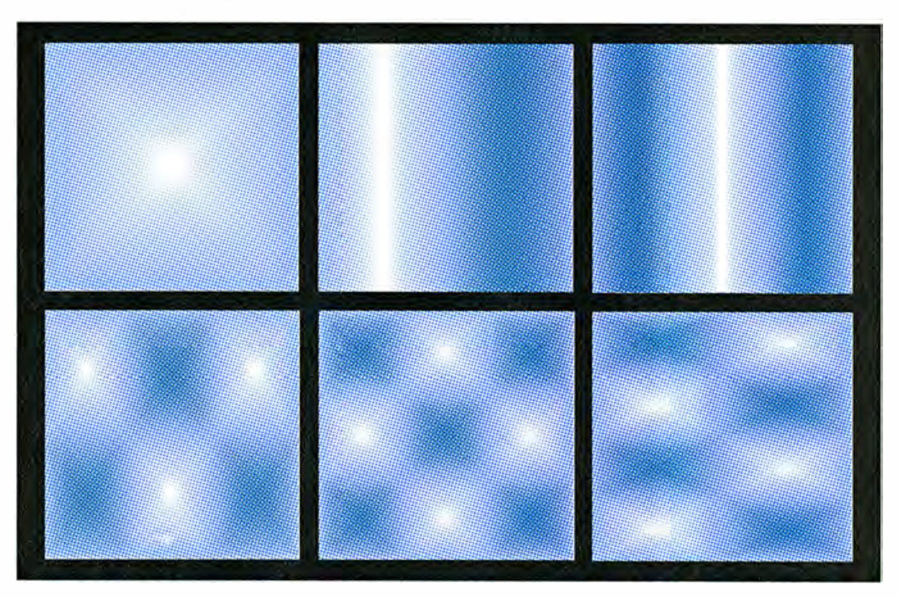






2. Una selección de modos normales correspondientes a un tambor circular.



3. Una selección de modos normales en un parche cuadrado.

espectro de cualquier objeto vibratorio es la lista de frecuencias básicas a las que puede vibrar. Con esta terminología, una versión más rimbombante del problema de Kac sería: "Conocido el espectro de vibración de un cuerpo, ¿qué información podremos inferir acerca de su forma?" Al producirse un terremoto, la Tierra entera vibra como un cascabel y los sismólogos extraen mucha información sobre la estructura interna del planeta a partir del "sonido" que produce y del modo en que tales sonidos hacen ecos y reverberan al rebotar y reflejarse en distintas capas de rocas.

La célebre cuestión de Kac es la más sencilla y más nítidamente definida de las que podemos plantear sobre tales técnicas: pide la reconstrucción de información referente a un objeto a partir de la gama de vibraciones que éste puede experimentar. Kac demostró que ciertas características de un tambor están determinadas por su sonido; por ejemplo, su área y su perímetro. "Personalmente, opino que no es posible 'oír' la forma... pero es muy posible que esté equivocado y no estoy dispuesto a apostar cantidades grandes por una cosa o la otra", escribió. El problema es apenas la punta de un iceberg matemático, con ramificaciones y generalizaciones de gran alcance, y donde las respuestas definitivas son menos que los problemas pendientes de solución.

A la mañana siguiente, Warthog puso a Otto al tanto de sus reflexiones.

"Es posible que estemos enfocando el problema equivocadamente. La cuestión de Kac es un 'problema inverso'; pide lo contrario de lo que sería de esperar. La cuestión razonable —y estoy seguro que mucho más sencilla— rezaría así: Dada la forma de un objeto, ¿de qué maneras puede vibrar éste?"

"¡Ah, ése es el lenguaje que yo entiendo!", exclamó Otto. "Vamos a ver... ¡Eso es! ¡Los violines!"

"No, Otto, no; hablamos de tambores."

"Un momento. En 1714, Brook Taylor calculó la frecuencia fundamental de oscilación de una cuerda de violín a partir de su longitud, tensión y densidad. La frecuencia es $\sqrt{(T\sigma)}/2l$, donde T denota la tensión de la cuerda, σ es la densidad y l es la longitud de la cuerda. Ahora bien, una misma cuerda puede vibrar a frecuencias más elevadas, que en este caso serán múltiplos enteros de la fundamental.

"Como recordará, Sandy, los antiguos griegos sabían ya que una cuerda vibrante puede producir muchas notas musicales diferentes, según la posición de los nodos. En el caso de la frecuencia fundamental solamente se hallan en reposo los extremos. Si la cuerda tiene un único nodo central, la nota emitida se eleva una octava sobre la fundamental; cuantos más nodos intermedios, tanto mayor la frecuencia y más agudo el tono emitido. Con terminología moderna los griegos descubrieron que el espectro de vibración de la cuerda está compuesto por todas las frecuencias que sean múltiplo entero de la fundamental. Las vibraciones de frecuencia múltiplo se denominan armónicos. El trabajo de Taylor muestra que es posible deducir la longitud de la cuerda a partir de la frecuencia fundamental —esto es, del término de mínima frecuencia del espectro de vibración— suponiendo conocidas la tensión y la densidad."

"En breve: se puede oír la longitud de una cuerda de violín", sentenció Otto.

"Que es, por así decirlo, un tambor unidimensional", repuso Warthog. "La cosa empieza a ser un poco desanimante, Otto. Menos mal que sólo decidí pintar los violines... Si hubiera cambiado la longitud de las cuerdas se quejaría usted de que no suenan igual."

Las vibraciones de la figura 4 son ondas estacionarias. La cuerda ofrece siempre el mismo aspecto, variando únicamente la amplitud del desplazamiento de sus puntos en sentido transversal. El desplazamiento o elongación máxima (hasta la cresta) constituye la amplitud de la onda y determina físicamente la intensidad o

volumen del tono emitido. Las ondas mostradas tienen forma senoidal; el desplazamiento transversal de cada punto varía en el tiempo de acuerdo con una función senoidal. Estas ondas estacionarias "puras" reciben el nombre de modos normales.

"En 1746 —prosiguió Otto— Jean le Rond d'Alembert hizo ver que la historia no era tan sencilla. Una cuerda de violín admite muchas modalidades de vibración que no corresponden a modos normales, o sea, ondas que no son sinusoides puras."

"¿Qué aspecto tienen, pues?", preguntó Warthog.

"Completamente arbitrario", respondió Otto. "Esa forma puede ser inicialmente la que se quiera; se irá repitiendo periódicamente en el tiempo. Pero entre una y otra repetición puede variar de manera muy complicada. Por otra parte, en respuesta al trabajo de d'Alembert, Leonhard Euler desarrolló y resolvió la 'ecuación de ondas' para una cuerda. Tales descubrimientos abrieron una controversia que duró siglos, cuyo resultado final es que todas las posibles vibraciones de una cuerda se obtienen por superposición de modos normales sumados en proporciones adecuadas. Los componentes básicos son ondas estacionarias sinusoidales; las vibraciones que pueden darse son todas las posibles sumas, finitas o infinitas, de modos normales ponderados por coeficientes constantes. Como diría Daniel Bernouilli en 1753, 'todas las nuevas curvas dadas por d'Alembert y Euler son meras combinaciones de las vibraciones de Taylor'."

"¿Nadie ha estudiado los tambores?"

"El primer trabajo sobre tambores también se debe a Euler, en 1759," explicó Otto. "Euler dedujo, como antes, una ecuación de ondas, que describía la variación del desplazamiento vertical del parche en función del tiempo. Su interpretación física es que la aceleración de una pequeña porción del parche es proporcional a la tensión media que ejercen sobre ella todas las porciones vecinas del parche. Los tambores se diferencian de las cuerdas no sólo en su dimensionalidad, pues un tambor es una membrana bidimensional plana, sino también en que tienen un contorno mucho más interesante."

En los tambores, el papel del contorno es crucial. El borde del parche puede ser una curva cerrada cualquiera, lisa, por lo general, aunque en nuestros días podríamos pensar incluso en fractales. La condición clave es que el contorno del parche ha de permanecer fijo; por lo demás, la membrana tiene libertad para moverse. Empero, dicha "condición de contorno" restringe grandemente los posibles movimientos del parche. También en el violín hay condiciones de contorno, pues los extremos de la cuerda están anclados. Tales condiciones de contorno impiden, entre otras cosas, la aparición de "ondas progresivas", ondas transversales que se propagan a lo largo de la cuerda.

Los matemáticos del siglo XVIII consiguieron resolver las ecuaciones del movimiento para membranas de diversas formas. Descubrieron, como antes, que todas las vibraciones son constructibles a partir de otras más sencillas, los "modos normales", y que éstos proporcionan una lista específica de frecuencias. El caso más sencillo es el del pandero cuadrado, cuyos modos normales son combinaciones de ondulaciones sinusoidales en dos direcciones perpendiculares. Otro tanto vale para panderos rectangulares. El caso de un parche circular es más difícil; al estudiar sus modos normales aparecen las funciones de Bessel ya mencionadas. Las amplitudes de estos modos normales siguen variando senoidalmente en el tiempo, pero su estructura espacial es más complicada.

Warthog y Templafer volvieron a sus cábalas después de cenar.

"Un amigo me ha explicado la ecuación de ondas", dijo Warthog. "Por lo que he entendido, es de una importancia extraordinaria."

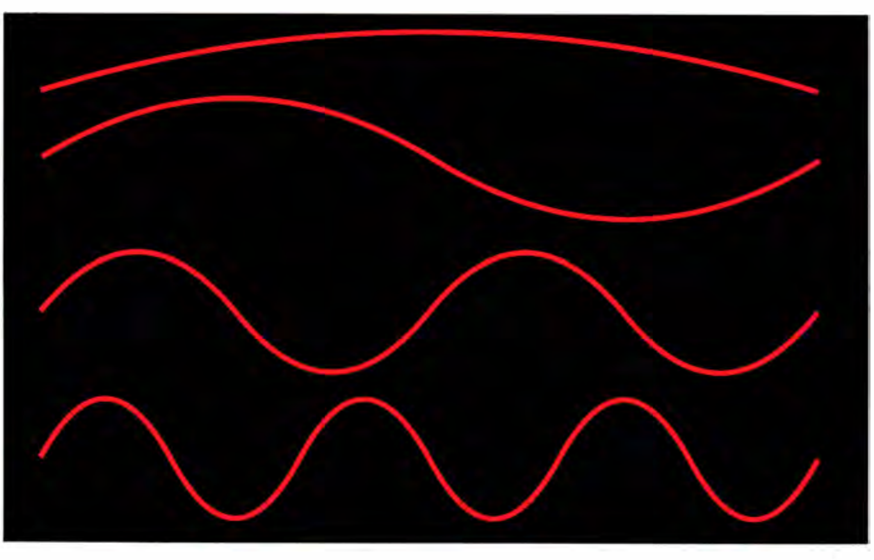
"Eso es cosa sabida", repuso Otto. "No sólo aparecen ondas en los instrumentos musicales, sino también en la física de la luz y del sonido. Euler descubrió una versión tridimensional de la ecuación de ondas, que aplicó a las sonoras. Cosa de un siglo más tarde, James Clerk Maxwell extrajo la misma expresión matemática para las ecuaciones del electromagnetismo y predijo la existencia de ondas de radio. De no haber sido por aquellos primeros trabajos de los matemáticos sobre los instrumentos musicales, hoy no tendríamos televisión."

"¡Caray! Bueno, veamos. Creo que podemos formular de manera más precisa la cuestión de Kac", dijo Warthog. "Tomemos una curva cerrada, a modo de marco del parche, e imaginemos una membrana plana tensada sobre ella con tensión y densidad constantes. Las vibraciones posibles de tal membrana están determinadas por la ecuación de ondas bidimensional con la condición de que la curva original, que define el contorno del parche, permanezca fija en el transcurso del tiempo. Las soluciones de la ecuación de ondas son combinaciones de modos normales, ondas estacionarias cuya amplitud varía sinusoidalmente en el tiempo. El conjunto de frecuencias de los modos normales constituye el espectro del tambor."

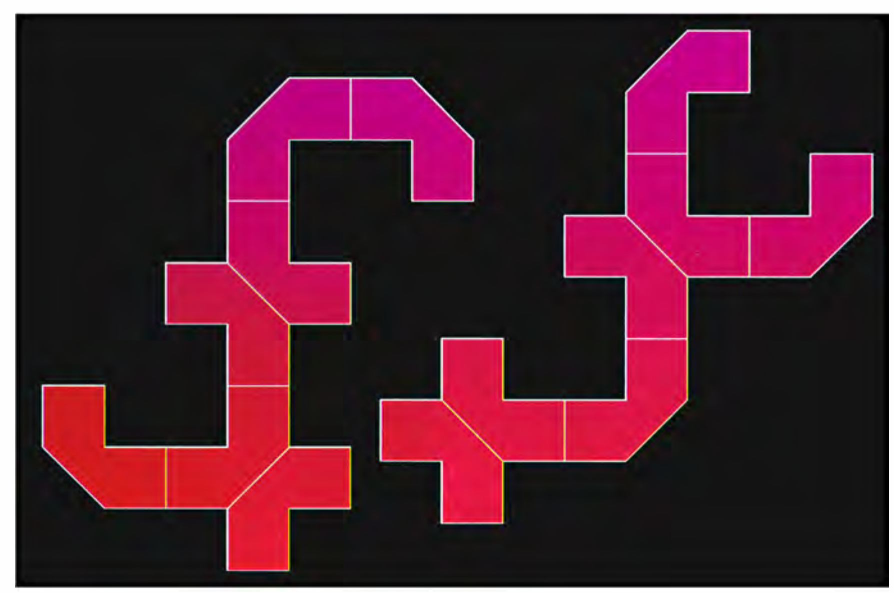
"Ya veo... y en general consiste en una sucesión infinita de números: $\nu_1 \leq \nu_2 \leq \nu_3 \leq \ldots$, siendo la frecuencia mínima (ν_1) la fundamental", señaló Otto.

"Se trataba de una conjetura difícil, mas pudo finalmente ser demostrada. Pero ahora, a diferencia de las cuerdas de violín, las otras frecuencias no tienen por qué ser múltiplos enteros de la fundamental."

"Y ésa es la razón de que los tambores y las campanas posean tim-



4. Modos normales de una cuerda de violín. Vemos la frecuencia fundamental (arriba) *y los tres primeros armónicos pares* (abajo)



5. Los tambores de Gordon y Webb. Cada uno de ellos consta de siete semicruces de Malta. A pesar de su diferente forma, producen sonidos exactamente iguales.

bres diferentes, no compatibles del todo con las reglas de la armonía musical."

"¡Exactamente! ¿Sabes, Otto? Por fin estamos en la misma longitud de onda."

"Sí, pero tú quieres tambores afinados en diferentes longitudes de onda y yo no", repuso Otto, fastidiado.

"Todo irá bien si conseguimos dos parches de igual sonido que tengan distinta forma. ¡Y hay indicios de que han de existir! En 1964, John Milnor publicó un artículo de una página en el que exhibía dos toros distintos de dimensión 16 cuyos espectros de vibración eran idénticos."

"¿Qué clase de toros son ésos?"

"Neumáticos generalizados."

"Lo que faltaba. Ahora tengo que interpretar la *Marcha fúnebre* de Sigfrido no con timbales, sino con toros de dieciséis dimensiones. ¡Nunca nos pondremos de acuerdo!"

"Mira, Otto, no propongo que usemos neumáticos en lugar de timbales. Sólo estoy contándote lo que he averiguado, por si sirve de algo. Los primeros resultados que se obtuvieron para tambores corrientes iban en dirección contraria, esto es, que del espectro podían deducirse diversas características del parche. La primera, por ejemplo, fue el área. Hay a este respecto una historia bastante curiosa. Déjame que te sirva otra copa de este excelente cava y podrás distraerte un poco mientras te lo cuento..."

"A principio de siglo, uno de los grandes centros de actividad matemática era Göttingen. Un rico personaje llamado P. Wolfskehl había instituido un premio para quien demostrase el Magno Teorema de Fermat; a falta de solución (el problema sigue hoy pendiente, pero la inflación ha reducido el premio a cero), los intereses habrían de aplicarse a ciclos de lecciones. En octubre de 1910, el físico holandés Hendrik Lorentz, el mismo de la célebre contracción Lorentz-Fitzgerald de la relatividad, pronunció unas Lecciones Wolfskehl tituladas 'Problemas nuevos y viejos de la Física'. En una de ellas figuraba el siguiente párrafo:

"Hay un problema matemático que quizá suscite el interés de los matemáticos presentes. Tiene su origen en la teoría de radiación de Jeans. En un recinto cerrado cuya superficie interior sea perfectamente reflectante pueden formarse ondas electromagnéticas estacionarias, similares a las notas de un tubo de órgano... Jeans se pregunta cuál es la energía comprendida en el intervalo de frecuencias $d\nu$. Calcula a tal fin el número de armónicos comprendidos entre las frecuencias ν y $\nu + d\nu$... Aquí es donde surge el problema matemático de demostrar que el número de armónicos suficientemente altos comprendidos entre ν y $\nu + d\nu$ no depende de la forma del recinto y es, sencillamente, proporcional a su volumen.

"La ecuación de ondas del electromagnetismo es exactamente la misma que la correspondiente a un sólido vibrante que tuviese la forma del recinto. Lorentz estaba tratando de las 'propiedades asintóticas' del espectro, dependientes sólo de frecuencias muy altas; lo que preguntaba es si podemos oír el volumen del recinto al tomar en cuenta sólo las altas frecuencias."

Warthog se tomó un momento de respiro y un sorbito de cava.

"Se cuenta", prosiguió, "que David Hilbert, al que se reputa como Gran Maestre Matemático de Göttingen, pronosticó que no viviría para ver resuelta la cuestión de Lorentz. Pero esta vez se equivocaba: menos de dos años después Hermann Weyl demostraba el teorema para ondas de cualquier número de dimensiones, valiéndose de la teoría de ecuaciones integrales, ¡desarrollada en gran parte por el propio Hilbert!"

Otto apuró su copa, desalentado.

"¿Qué puedo hacer, Sandy? Me he comprometido en firme a no utilizar tu timbal cuadrado y, por otra parte, si no ensayamos enseguida la *Marcha fúnebre* la obra entera se irá al garete..."

"No desesperes, Otto; ya saldrá algo. Aunque me parece que vas a tener que eliminar definitivamente todos los tambores y timbales circulares..."

"¡Qué dices! ¡Prescindir de los únicos tambores de forma normal!"

"El propio Kac demostró que, en el caso de un parche plano bidimensional, el espectro determina el perímetro. Una consecuencia curiosa es que cabe decidir al oído si el tambor es circular o no. Para un área dada, el círculo posee perímetro mínimo. Luego, si se conocen el área A y el perímetro p, y resulta que $p^2 = 4\pi A$ (como en el círculo), entonces el parche es circular."

"¡Ah! Así que cuando dije que los timbales ordinarios tienen un grato sonido 'redondo' estaba acertando más de lo que me pensaba."

"Así es, en efecto. Kac conjeturó una fórmula de la que se deduce que si un tambor tuviera un número finito de agujeros, se podría saber 'a oído' cuántos son."

"¡Eso es ridículo! ¡Un tambor agujereado no suena!"

"No lo entiendes. Los agujeros también forman parte del borde y, por tanto, también se mantienen fijos."

"¡Ah!"

"Mi informante tiene noticias positivas que ofrecernos. En 1980, Marie-France Vignéras descubrió nuevos espacios de dimensión elevada que poseen idénticos espectros pero diferente topología, lo que demuestra la imposibilidad de 'oír' un invariante topológico conocido por 'grupo fundamental'. Ese mismo año, A. Ikeda descubrió nuevos ejemplos. En 1985, Toshikazu Sunada descubrió un criterio general para que dos figuras distintas posean el mismo espectro; merced a él, Peter Buser, Robert Brooks y Richard Tse descubrieron

superficies curvas distintas que poseen el mismo espectro. ¡Así que en lugar de timbales podríamos usar campanas!”

Otto meneó desdeñosamente la cabeza.

“¡He de tocar una marcha fúnebre, no una nupcial! ¡Bah!”

“¡Ya estoy harto de tu intransigencia! ¡Hemos de consensuarlo!”

“¡El gran Otto Templafer jamás pacta ni se aviene! ¡Son los demás quienes han de avenirse a mí!” El maestro se puso en pie. “¡Warthog, ya puede tu investigador ir quemándose las cejas! ¡Como no tenga una solución manaña a la hora del desayuno suspendo la representación!”

“¡Ya están vendidas todas las entradas! ¡No puedes!”

Otto le había dejado con la palabra en la boca. A la mañana siguiente, aunque Otto bajó temprano a desayunar, Warthog ya le esperaba.

“Buenos días, Otto.”

“Mucho lo dudo. Hasta ahora nunca había suspendido una representación de Wagner. Al menos, no por una razón tan tonta. Pero lo siento mucho, soy hombre que sostiene su palabra.”

“Y yo la mía”, cortóle Warthog. “Vamos al grano. ¿Recuerdas que el propio Kac había dicho que, de tener que aventurar una conjetura, diría que la forma de un tambor no es audible? ¡Su intuición era correcta! Acabo de saber que, hace pocos meses, Carolyn Gordon y David Webb, de la Universidad Washington de St. Louis, y Scott Wolpert, de la Universidad de Maryland, han construido dos parches matemáticamente distintos que producen idéntica gama de sonidos. ¡Existen tambores isofónicos!”

Otto inspeccionó el boceto. “¡Vaya formas más descabelladas para un tambor!”

“Todo el problema es descabellado, Otto. No es maravilla que ni siquiera Kac estuviera muy seguro de su conjetura. Pero la historia es fascinante. Al parecer, Gordon estaba describiendo uno de los ejemplos de Buser en un congreso de geometría, en la primavera de 1991, y Wolpert, que se encontraba en el auditorio, observó que esta superficie curva posee una peculiar simetría que permite ‘aplanarla’ de forma natural. Preguntó entonces si tal resultado daría respuesta negativa a la primitiva cuestión de Kac. Webb informa que tal sugerencia ‘cayó como un jarro de agua fría’, y les obligó a Gordon y a él a analizar nuevamente el problema de cabo a rabo. Acabaron convenciéndose —erróneamente, se demostraría— de que la idea de Wolpert no podría funcionar, pero sí, en cambio, otra más complicada. Al cabo, tras haber llenado sus despachos de enormes construcciones de papel imposibles de aplanar, tomaron por fin el buen camino y produjeron los dos tambores que te he mostrado, compuestos cada uno por siete cruces de Malta cortadas por la mitad. Uno de los tambores se parece al signo de la esterlina (£); el otro, con alguna licencia pictórica, al yen. La libra y el yen poseen idénticos espectros, pero sus formas globales son diferentes.”

“Tienen también cierto ‘aire de familia’”, añadió Otto.

“En efecto. Han sido ensamblados a partir de piezas idénticas, lo cual es importante para demostrar que sus espectros son idénticos. La demostración consiste en tomar cualquier posible vibración de uno de los tambores, cortar a lo largo de las líneas de puntos entre las siete piezas y mostrar que el resultado puede ser vuelto a ensamblar de modo que genere una vibración válida del otro tambor. Tal técnica se basa en el trabajo de Sunada, que se funda a su vez en otros anteriores de Pierre Bérard, de la Universidad de Grenoble.”

“En breve: se pueden ‘cortar y pegar’ soluciones de la ecuación de ondas de dos tambores diferentes”, resumió Otto.

“¡Correcto! ¡Sea como fuere, muchacho, estamos salvados!”

Entrechocaron sus vasos y golpearon felices la mesa, rodándoles por las mejillas lágrimas de alegría. De repente, Otto puso cara larga. “Sandy, todavía queda un pequeño problema.”

“¿Cuál?”

“¿Cómo vamos a convertir un tambor en una semicruz de Malta?”

Sandy reflexionó un instante y dijo para sus adentros: “¿Y si le diéramos en la cabeza con él?”

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

EIGENVALUES OF THE LAPLACE OPERATOR ON CERTAIN MANIFOLDS. J. Milnor en *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, vol. 51, pág. 542, 1964.

CAN ONE HEAR THE SHAPE OF A DRUM? J. Milnor en *American Mathematical Monthly*, vol. 73, págs. 823-839, 1988.

CONSTRUCTING ISOSPECTRAL MANIFOLDS. J. Milnor en *American Mathematical Monthly*, vol. 95, págs. 823-839, 1988.

WHEN YOU CAN'T HEAR THE SHAPE OF A MANIFOLD. J. Milnor en *Mathematical Intelligencer*, vol. 11, n.º 3, págs. 39-47, 1989.

YOU CAN'T HEAR THE SHAPE OF A DRUM. J. Milnor en *Science*, vol. 255, págs. 1642-1643, 1992.

Libros

Ramón Pascual, Luis Alonso, Pere Ara, Ignacio Morgado y Juan F. Gallardo

Ciencia española

De nuestros días

SPANISH SCIENTIFIC RESEARCH USING NEUTRON SCATTERING TECHNIQUES, 1986-1991. Dirigido por J. C. Gómez Sal y otros. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Cantabria; Santander, 1991.

Una parte del progreso científico actual ya no se debe al esfuerzo solitario de personas aisladas que con medios propios u ofrecidos por algún mecenas se dedicaban al estudio y a la investigación. En la mayoría de los campos, el trabajo de los científicos precisa, como mínimo, de bibliotecas y bases de datos que están fuera del alcance de la inmensa mayoría de los particulares. En general, las ciencias experimentales requieren también laboratorios cuyos equipamientos no pueden ser aportados por los presupuestos ordinarios de los departamentos universitarios y deben ser apoyados por las agencias que, en todos los países, fomentan el desarrollo de la investigación.

Pero en los últimos decenios el progreso científico en algunos campos exige algo más. En los dominios de la llamada "gran ciencia" se precisa la utilización de instalaciones experimentales que están fuera del alcance no ya de una universidad, sino incluso de muchos países, con excepción de los poderosos. Por ello mismo, en los países de tamaño medio, como pueden ser los europeos, han surgido grandes colaboraciones que permiten a sus socios disponer de los utillajes que les serían prohibitivos por separado. Quizás el primero de estos campos fue el de la física de las partículas elementales; acabada la segunda guerra mundial, el viejo continente contemplaba cómo los Estados Unidos iniciaban una clara recuperación que les arrebataría el liderazgo y, para evitarlo, creó el Laboratorio Europeo de Física de Partículas (CERN). A este ejemplo inicial han seguido otros: la Agencia Europea del Espacio (ESA) para los proyectos espaciales, el Toro Europeo Conjunto (JET) para la energía de fusión, la Fuente Europea de Radiación de Sincrotrón (ESRF) que permitirá disponer de rayos ultravioleta y rayos X para numerosas aplicaciones, la Organización Europea para la Biología Molecular (EMBO) y varios más.

No tiene nada de extraño que el desarrollo científico de nuestro país le haya llevado a participar en la mayoría de estos proyectos, en los cuales, por desgracia, aún no solemos tener la presencia que deberíamos en función de nuestra posición en Europa.

El libro que da pie a estas reflexiones es el balance de un período de utilización de una de estas grandes instalaciones, la fuente de neutrones del Instituto Laue Langevin de Grenoble, en el que España participa desde 1988. La iniciativa de la publicación corresponde al comité de usuarios españoles de la instalación, que han decidido hacer una presentación pública de las líneas de trabajo que se han podido desarrollar gracias al uso de la fuente mencionada (y otras de otros países). El espectro de campos es amplio: ciencia de materiales, física, química, biología e ingeniería. Durante el período que se analiza, se ha podido pasar de unos dos o tres grupos que utilizaban fuentes de neutrones a 25 grupos.

El libro recoge las 37 comunicaciones presentadas en unas jornadas de trabajo. En ese aspecto, va dirigido a los especialistas. Es una lástima que los editores no hayan hecho un esfuerzo por acompañar los textos con una introducción exponiendo para un público más amplio en qué consiste una fuente de neutrones, en qué campos se aplica, cuáles son las fuentes que existen en el mundo en estos momentos, cuáles son accesibles a los investigadores españoles, etcétera.

Reforzado con una introducción de este tipo, hubiera sido un libro interesante para muchos. Sin ella, no son más que las actas de unas jornadas útiles a los especialistas y con el valor añadido que representa el fruto francamente positivo que se ha obtenido gracias a la participación en una instalación determinada de la gran ciencia. (R. P.)

Neurología

Antes, durante y después de Cajal

NEURONS AND NETWORKS, por John E. Dowling. The Belknap Press of Harvard University Press; 1992.
FROM SYMPATHY TO REFLEX. MARSHALL HALL AND HIS OPPONENTS, por Ruth Leys. Garland Publishing, Inc; Nueva York, 1990.
FOUNDATIONS OF THE NEURON DOCTRINE, por Gordon M. Shepherd. Oxford University Press; 1991.
CAJAL'S DEGENERATION AND REGENERATION OF THE NERVOUS SYSTEM. Traducción (al inglés) de Raoul M. May. Revisión, introducción y traducciones complementarias de Javier DeFelipe y Edward G. Jones. Oxford University Press; 1991.

Los buenos manuales unen solidez y claridad. Por la primera, compendian el estado de una disciplina en un momento determinado; y, con respecto a la segunda cualidad, el alumno necesita que los conceptos fundamentales se le den sin ambigüedades, pues son esas primeras nociones las que le van a quedar impresas a lo largo de toda su vida. El manual escrito por John E. Dowling para discentes de la Universidad de Harvard puede vanagloriarse de ambas virtudes. Cómo se ha llegado al conocimiento de lo resumido en *Neurons and Networks. An Introduction to Neuroscience* se narra en los tres libros restantes.

Dowling inicia su recorrido en el laboratorio. ¿Qué ve allí el alumno? Preparaciones y aparatos para sondear el cerebro: un microscopio óptico a través del cual observar neuronas y axones; otro electrónico para acercarse a las hendiduras sinápticas; electrodos extracelulares e intracelulares para medir respuestas de campo o potenciales; micropipetas para pinzamientos de membrana; alguien intentando cartografiar alguno de los 30.000 genes específicos del sistema nervioso o ensayando la monoclonación de anticuerpos.

Hay que explicar lo que el alumno ha visto. Lo hace en dos fases. Abordará en la primera la morfolo-

gía, función y mecanismos electroquímicos de la neurona. En la segunda estudia las redes, evitando las habituales idas y venidas del calamar al gato o al macaco mediante la explicación gradual del desarrollo de los diversos sistemas en invertebrados y luego en vertebrados.

Entre hablar como un libro o hablar éste como un hombre, Unamuno escogía lo segundo. Y es lo deseable en un manual si se oye incluso la voz del profesor. Dowling va desgranando las clases de células (neuronas o transmisoras de información y células de la glía, de función auxiliar), los tipos de neuronas (Golgi I o de larga acción y Golgi II o de acción circunscrita), los procesos o prolongaciones (dendritas y axones), las interacciones sinápticas (de axón a dendrita, de axón a cuerpo celular, de dendrita a dendrita y de axón a axón) o los canales de la membrana (diversos según el ion o agente químico a trasladar) con la exactitud de quien dicta una lección y la viveza de quien espera se le siga. Se apoya, según lo habitual, en gráficos y micrografías, pero salpica la descripción con datos numéricos, referencias a patologías, comparaciones con otras células e innovaciones aportadas por el refinamiento técnico. Cuando emplea el método histórico-genético, en el caso de nociones y experimentos decisivos, capta fotográficamente lo que se admitía y lo que cambió o aclaró.

Y lo dicho para la anatomía (estructura) sirve para la fisiología (recepción, elaboración y transmisión de la información) y la química, ya en el interior celular o en el seno de la red, lo mismo en el nemátodo *Caenorhabditis*, que en *Aplysia* y, sobre todo, en *Homo*.

Un capítulo central de la protohistoria de la neurofisiología es el relativo a la creación del concepto de reflejo por Marshall Hall (1790-1857) y Johannes Müller (1801-58), en los años treinta del siglo pasado. Hall y Müller, inglés aquél, alemán éste, llegaron, en 1832 y 1833, respectivamente, a la misma noción por caminos distintos. Y si bien la paternidad paralela del germano no fue controvertida, no tardó en ponerse en cuestión la originalidad de Hall, duda cuya persitencia se ha esforzado por desvanecer Ruth Leys en *From Sympathy to Reflex*.

Los reflejos constituyen unidades básicas del comportamiento animal y, por extensión, del humano. La psicología ha pivotado sobre ellos en muchas escuelas; de manera casi excluyente en la reflexología de Pavlov, el conductismo de Watson y la doctrina del estímulo-respuesta de Skinner. La mayoría de los proyectos de la psicología experimental se fundan, siquiera inconscientemente, en la fuerza explicativa de ese apartado de la neurofisiología. ¿A quién se le ocurrió que el golpe de tos, el vómito o el bostezo eran actos reflejos, que no necesitaban la intervención de los centros cerebrales? Con los primeros escritos de Hall vino la polémica. Se le buscaron antecedentes inmediatos en Robert Whytt y George Prochaska y remotos en la vieja teoría de la simpatía, así como en Descartes y Thomas Willis por defender el carácter mecánico del fenómeno. Y podía decirse también que la noción de reflejo se apoyaba en la ley de Bell-Magendie, que, enunciada en 1822, establecía la división funcional entre las raíces anteriores y posteriores de los nervios espinales.



Retrato de Giulio Bizzozero, Albrecht Kölliker y Camillo Golgi en la casa de este último en Pavía. Kölliker había acudido en 1887 a visitar a Golgi para conocer de primera mano la técnica de tinción ideada por el italiano. Bizzozero fue amigo íntimo y estrecho colaborador de Golgi.

Leys culpa a William P. Alison (1790-1859) de la fama desgraciada, de la infamia, de Hall. Razona esa incriminación por extenso, dedicando dos capítulos, los primeros, a la idea de simpatía y su relación con la sensación en el médico nacido en Shropshire, lo que le obliga a repasar la gestación de los conceptos de irritabilidad y sensación en los neurofisiólogos de la segunda mitad del siglo XVIII y primeras décadas del siguiente (Haller, Whytt, Cullen, Bichat y Flourens, entre otros). Crecido en un ambiente dominado por la filosofía escocesa del sentido común, Alison se alinea en una corriente anticartesiana, vitalista, que ve en el sistema nervioso el medio a través del cual se proyecta la consciencia. Ello no obsta para que depure la anatomía de la médula espinal y la clasificación de los nervios en su crítica a la doctrina de Charles Bell sobre los movimientos respiratorios, apoyándose en una triple fuente: los experimentos con animales, las lesiones fortuitas o provocadas del cerebro y de la médula, y el comportamiento de los niños anencéfalos. Leys completa el cuadro de esa primera parte con la exposición de la doctrina de Herbert Mayo sobre el instinto y las funciones de la médula; le sirve para poner de manifiesto la confusión reinante en torno a los movimientos instintivos y simpáticos, la sede de la sensación y el papel de la voluntad.

La segunda parte, que empieza en el capítulo cuarto, se centra en el nudo de la tesis: el descubrimiento de Hall del concepto de reflejo. La biografía de Marshall Hall se esboza en oposición a la de Alison, y perfila un hombre desnudo de apoyo institucional y social, cuyo prestigio se pretende sofocar desde el poder establecido (médico, universitario, político), y que, cuando se revuelve, le tildan de agrio, resentido y petulante. No se atiende al *quid* de la cuestión, o éste se distorsiona: su planteamiento certero del problema (¿era el cerebro sede exclusiva de la sensación

y la volición o se extendían esas funciones hasta la médula espinal?), su cabal resolución (el cerebro es sede de la sensación y la volición, pero el reflejo, propiedad enteramente distinta de las anteriores, se asienta en la médula espinal), su reconocimiento de los avances precedentes, su comprobación de la hipótesis en múltiples experimentos animales, el desarrollo del concepto (arco reflejo). Tan sólo interesa desmontar su originalidad, con ataques personales. Ni siquiera el espaldarazo que recibe de Müller desde Alemania logra contrarrestar la mano negra de Alison. Leys recoge paso a paso esa tensión que perdura hasta la muerte de su protagonista en 1857.

Más neurólogo que historiador de la neurología, y lo segundo en grado notable, Gordon M. Shepherd toma el testigo que le cede Leys y marca un nuevo ritmo en la aproximación a los orígenes. *Foundations of the neuron doctrine* no se propone vindicar a nadie, sino acercar al lector los cuadros que se suceden en la representación de una de las doctrinas básicas de la ciencia de los dos últimos siglos: la teoría de la neurona, o el paradigma cajaliano.

Theodor Schwann había establecido en 1839, cuando el debate sobre Hall estaba en pleno apogeo, que la célula constituía la unidad última de los tejidos, idea que cuajó salvo en el tejido nervioso, porque no se veía claro que las fibras arrancaran de las células nerviosas. De esa obscuridad parten, en última instancia, las dos hipótesis sobre la organización del sistema nervioso, si mediante concatenación de neuronas o a través de redes de fibras difusas, y que suelen personificarse en la postura de Cajal y en la de Golgi, resolviéndose el dilema en favor del aragonés. Pero Cajal no habría puesto el fundamento de la neurología moderna sin el método de tinción del italiano, ni ésta hubiera prosperado sin la argamasa de la noción de sinapsis que aportó en 1897 Charles Sherrington.

Esa presentación elemental de la situación que pertenece al acervo cultural común, lo mismo que la teoría de la evolución de las especies o la doctrina de las fuerzas y las partículas elementales, esconde uno de los capítulos más ricos de la historia del hombre por conocerse a sí mismo. Shepherd ha sabido espigar las contribuciones decisivas (aquí aportadas en largos párrafos), deduciéndolas de la interrelación entre protagonistas, técnicas disponibles e instituciones. No se limita a contar, ni a transcribir o traducir, interpreta y nos allega un horizonte donde la teoría reticular, paradójicamente, se torna complementaria e indispensable de la acción individual de las neuronas.

La adquisición de un microscopio acromático en 1825, aparato que habría de revolucionar la histología de su tiempo, por Jan Purkinje permite acotar los auténticos precursores de la neurología, que Shepherd cifra en su cátedra (Purkinje y su discípulo Gabriel Valentin, quien describe la primera neurona, un "glóbulo" en su exposición) y en el círculo de Müller (Robert Remak y los procesos neuronales, y Schwann). En la década de los cuarenta Albrecht von Kölliker deja sentenciado que la fibra nerviosa prolonga el cuerpo celular.

Los años cincuenta y sesenta asisten al desarrollo de las técnicas de fijación (ácido crómico) y tinción (carmín, índigo y anilinas). Desde el punto de vista conceptual, Otto Deiters identifica los componentes de la célula nerviosa: cuerpo celular, prolongaciones protoplasmáticas (dendritas) y cilindroeje (axón); para algunos, también los botones terminales. La ramificación dendrítica tejerá, mediante anastomosis, una estructura reticular, dirá Kölliker, con nudos en el cuerpo celular. Idea que recibirá mayoritaria aceptación con el estudio de los ganglios de invertebrados y, sobre todo, con los trabajos sistematizadores de Joseph von Gerlach, introductor éste del carmín y de los reactivos metálicos; entre las excepciones que se acercaron más a la teoría neuronal distinguióse el joven Freud, capaz de generalizar las estructuras nerviosas en vertebrados (peces ciclostomados) e invertebrados (cangrejos).

Cuando parecía que no podía darse un paso más en el conocimiento de la célula nerviosa, los procesos de la misma y la articulación reticular dendrítica, un médico italiano retraído en un obscuro hospital de incurables descubre, a comienzos de la década de los setenta, el método de tinción que abría el camino a la neurología moderna: las soluciones de nitrato de plata para teñir cortes cerebrales previamente sometidos a inmersión dilatada en soluciones de bicromato de potasio. Con su nuevo método, el propio Camillo Golgi reveló el arranque del cilindroje del cuerpo celular y describió los colaterales axónicos; lástima que sustituyera una red inexistente (la dendrítica) por otra igualmente fantasiosa, la tejida por esos colaterales. Pero donde Golgi vio redes, otros (Wilhelm His, August Forel y Fridtjof Nansen), auxiliados por el nuevo microtomo, comenzaron a distinguir una función nerviosa que operaba de célula a célula.

Y en eso llegó Cajal, perteneciente para la inmensa mayoría de los neurólogos a la constelación de "Copérnico, Vesalio, Galileo, Newton y Darwin". (A su obra le consagra Shepherd casi la mitad del libro.) Un Cajal entrenado en anatomía, incluso microscópica, que yerra en un comienzo al adherirse a la hipótesis reticular del músculo estriado y a quien Simarro le revela el hallazgo maravilloso de Golgi. Lo hace suyo modificándolo e inicia las investigaciones cuyas conclusiones forman parte de las grandes conquistas de la ciencia: no existen anastomosis nerviosas de ningún tipo, antes bien los componentes de la neurona son cantones autónomos; el axón termina libremente; la comunicación celular se establece por contacto contiguo (no continuo) entre el axón de una célula y las dendritas de la siguiente. El revuelo de esas ideas en Europa, su refinamiento (sinapsis) y contraste aparecen aquí contados con una tensión novelada que perdura hasta el famoso episodio de la entrega del Nobel a Cajal y Golgi, donde éste se aferra patéticamente a su tesis reticular.

La publicación en inglés, por cuarta vez, de los *Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso*, de Ramón y Cajal, cuando la edición española (1913-1914) sólo pervive en las referencias bibliográficas, nos afea una de tantas vergüenzas nacionales en materia de cultura y ciencia: que no exista una edición de sus obras completas. La gestación y el contenido de ese doble volumen son recogidas por el propio Cajal en su *Historia de mi labor científica* en una prosa castellana de tersa claridad, en la que debieran espejarse la leva de anglófilos que lo obscurecen todo con sus barbarismos; vaya de muestra, además, su capacidad de síntesis: "Que los primeros retoños del cabo central brotan de preferencia al nivel de los espesamientos axónicos vecinos del disco de soldadura (tubos medulados)."

En esta edición de la *Degeneration and regeneration of the nervous system*, que Oxford University Press incorpora a su colección de historia de las neurociencias, la traducción clásica de Raoul May se ha reforzado con un prólogo de Viktor Hamburger que introduce al lector en el marco histórico en que se desarrolla la obra y cuyo núcleo teórico no era

otro que revelar el misterio de unas células que no se multiplican pero sí se regeneran. DeFelipe y Jones, por su lado, resumen en el comentario general previo el enfrentamiento entre monogenistas y poligenistas a propósito de la restauración de un cordón segmentado "por injuria", que diría Cajal, para quien las nuevas fibrillas son brotes axónicos del "cabo central". El averiguar cómo sucede eso en un ambiente químico determinado implica conocer las hipótesis del quimiotactismo y la del neurotropismo entonces en boga.

Con buen tino, traducen capítulos del libro autobiográfico mencionado y el apartado de Tello sobre el asunto en *Cajal y su labor histológica*; incorporan, asimismo, la versión inglesa de la recapitulación del pensamiento del histólogo aragonés realizada por él mismo *¿Neuronismo o reticularismo?*

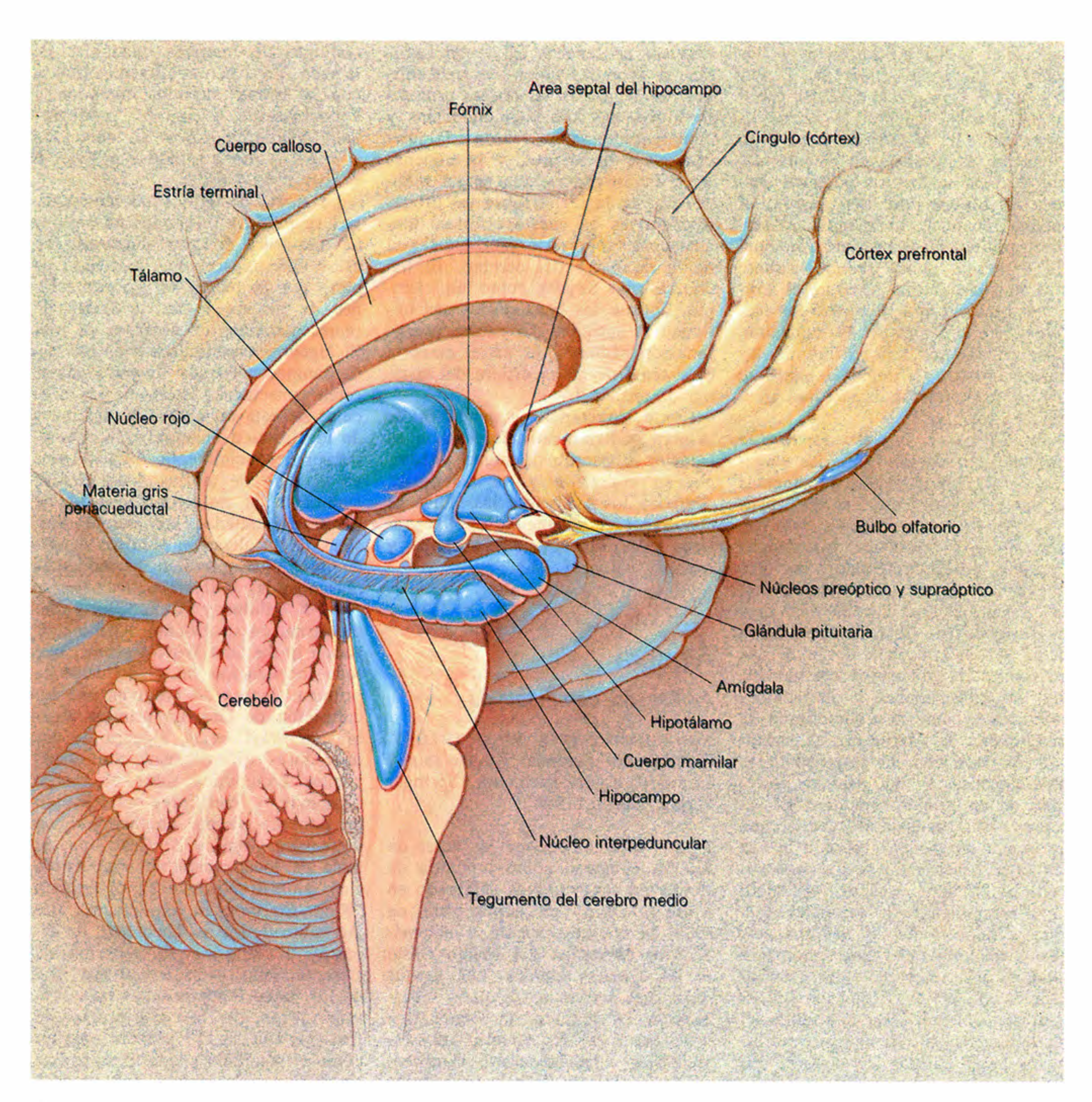
Triste resulta concluir diciendo que, si el lector no encuentra la obra original, no dará por perdidas las horas que empeñe en el manejo, y contemplación, de esta edición extranjera. (L. A.)

Farmacología

Principio del placer

Drogas y cerebro, por Solomon H. Snyder. Prensa Científica, S. A.; Barcelona, 1992.

En el otoño de 1990, cuando visitaba una de las tiendas de libros del campus de la Universidad de Berkeley en San Francisco, me tropecé inesperadamente con grandes pilas de un texto de excelente presentación y gran atractivo temático.



Las benzodiacepinas producen cierta adicción. Con su uso continuado se adquiere tolerancia a ellas, y cuando cesa bruscamente la administración de la droga se presenta el síndrome abstinencia. Su ventaja más indiscutible está en que sus dosis son raras veces letales. (Tomado de "Drogas y cerebro", de Solomon H. Snyder)

Era el libro de Solomon Snyder "Drugs and Brain". Enseguida, al hojearlo y examinar su contenido y su estructura, percibí que se trataba de una obra importante en su género y añoré la posibilidad de que algún editor español se interesara por la misma y preparase su edición en lengua castellana lo antes posible. Hoy veo realizada esa aspiración y se me otorga además el honor de presentar y comentar esa edición.

Solomon H. Snyder es profesor honorario del departamento de neurociencias en la facultad de medicina de la Universidad Johns Hopkins, en Baltimore. Su actividad docente y científica se ha desarrollado en los ámbitos de la neurofisiología, la farmacología y la psiquiatría. Ha escrito numerosos artículos y varios libros que le acreditan como un excelente especialista en psicofarmacología. De su historia personal destaca la fortuna que tuvo, como él mismo reconoce, de cumplir el servicio militar en el Instituto Nacional de Bethesda, donde trabajó durante dos años con Julius Axelrod, el eminente fisiólogo que demostró los factores determinantes de la captación, almacenamiento y liberación de las catecolaminas, así como el papel de algunas importantes drogas que afectan a estos procesos.

En *Drogas y cerebro* Snyder se propone explicar al lector las características y propiedades funcionales de las principales familias de drogas psicoactivas. Sucesivamente, a lo largo del texto describe las drogas opiáceas, los neurolépticos, las drogas antidepresivas, los estimulantes, los tranquilizantes, el LSD y las drogas psicodélicas. Esta descripción va a su vez acompañada de la de los síndromes y principales características de enfermedades o alteraciones psicógenas, como la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, el parkinson, la depresión, la ansiedad o las alucinaciones. Y todo ello va precedido de un primer capítulo ("El cerebro y sus mensajeros") en el que se ofrece una sencilla pero a la vez completa descripción de los procesos neurofisiológicos básicos, es decir, una descripción de la actividad eléctrica y química de las neuronas, de sus interconexiones anatómico-funcionales (las sinapsis) y de sus principales mensajeros químicos (los neurotransmisores). De este modo, el lector queda suficientemente informado para, además de conocer los efectos de las drogas, conocer también los procesos neurofisiológicos que les confieren sus propiedades. Cada capítulo contiene entonces información sobre la historia de cada familia de drogas, su importancia sociocultural, su estructura química, sus propiedades funcionales y sus modos básicos de acción psicógena o terapéutica. Como puede imaginarse, los efectos adictivos (toxicomanías) reciben una atención particular en el texto.

Una relevante característica de esta obra es su intención de demostrar a los lectores que el estudio de los efectos fisiológicos y conductuales de las drogas constituye un modo extraordinariamente útil para conocer las funciones de las diferentes estructuras del cerebro y del sistema nervioso en general. Tal y como afirma el propio Snyder, los mecanismos de acción de las drogas psicoactivas son hoy tan bien conocidos y comprendidos como los de cualquier otra clase de drogas, y la inmensa tarea investigadora que se ha realizado hasta la fecha sobre las drogas psicoactivas ha puesto en claro muchas cosas sobre la organización y el modo de hacer del cerebro. El hecho, afirma Snyder como un ejemplo, de que las benzodiazepinas mitiguen la ansiedad sin causar mucha sedación sugiere que, en el cerebro, el sistema de alerta difiere del sistema de ansiedad.

Como características generales de la obra podemos además destacar su carácter extraordinariamente didáctico, su concisión y su amenidad. Abundan los esquemas, las tablas de contenidos complementarios, los gráficos y las ilustraciones, en blanco y negro y color. (I. M.)

Algebra

Anillos no–conmutativos

NON-COMMUTATIVE RING THEORY. Dirigido por Surender Kumar Jain y Sergio R. López-Permouth. Springer Verlag; Berlín, 1990

Este volumen recoge las actas de un congreso sobre la teoría de anillos no-conmutativos celebrado en Athens (Ohio) en septiembre de 1989. El congreso reunió a matemáticos de la región del Medio Oeste de los Estados Unidos, una de las zonas más activas en lo que a investigación en álgebra no-conmutativa se refiere. Asistieron también otros especialistas estadounidenses, canadienses y británicos. Los organizadores dedicaron este certamen al profesor Goro Azumaya, en su 70 cumpleaños.

Un anillo es una estructura algebraica formada por un conjunto dotado de dos operaciones internas, llamadas "suma" y "producto", que satisfacen varias de las propiedades a que nos tienen acostumbrados nuestros familiares números. Sin embargo, se ha demostrado útil estudiar sistemas formales de este tipo donde algunas de las propiedades usuales de los números no se cumplen.

En particular, un anillo no-conmutativo es aquel en que existe una pareja de elementos x,y tal que $x.y \neq y.x$, donde "." indica la operación "producto" del anillo. El ejemplo más sencillo de anillo no-conmutativo la obtenemos considerando el conjunto de matrices cuadradas de tamaño 2 × 2 con coeficientes reales, con la "suma" definida componente a componente, y con el "producto" dado mediante $A.B = C$, donde $c_{ij} = a_{i1}b_{1j} + a_{i2}b_{2j}$, siendo $A = (a_{ij})$, $B = (b_{ij})$ y $C = (c_{ij})$.

La teoría de anillos no-conmutativos se inició a principios de siglo y ha adquirido un gran desarrollo en estos últimos decenios, motivado en parte por la teoría de representaciones de grupos y por la teoría de representaciones de álgebras de Lie. El álgebra no-conmutativa es un vasto campo, pero sus diversas ramas están conectadas. Varios de los artículos de esta obra usan las nociones de localización en anillos no-conmutativos, especialmente desarrolladas en el caso de anillos noetherianos. Debido a la no-conmutatividad de los anillos tratados, las nociones clásicas de localización resultan insuficientes, y se precisan herramientas más potentes y flexibles.

B. J. Müller y Y. L. Zhang demuestran, en su artículo "Ore localization in the first Weyl algebra", que toda localización de grado 1 de la primera álgebra de Weyl es una localización de Ore. La primera álgebra de Weyl es el álgebra de los operadores diferenciales con coeficientes polinomios sobre el campo complejo, y constituye un ejemplo de dominio simple noetheriano con dimensión global y de Krull uno. El tema de localización no-conmutativa está también presente en el artículo "Ring-theoretical aspects of the Bernstein-Beilinson Theorem", de Timothy J. Hodges. El teorema de Bernstein-Beilinson constituye uno de los pasos fundamentales en la demostración de las conjeturas de Kazhdan-Lusztig. El artículo muestra cómo el resultado puede interpretarse en términos de localización no-conmutativa y reflexiona sobre la posibilidad de un "análogo cuántico" del teorema de Bernstein-Beilinson para

los q-análogos del álgebra envolvente de un álgebra de Lie semi-simple.

El artículo "Primitive ideals of nice Ore localizations", de Mark L. Teply y Blas Torrecillas, muestra cómo algunas ideas sobre localización en conjuntos de ideales primos de anillos no-noetherianos pueden extenderse a anillos noetherianos, usando las teorías de torsión. Torrecillas enseña en la Universidad de Granada, uno de los puntos clave en álgebra no-conmutativa en España.

Otras colaboraciones se relacionan con el concepto de módulo inyectivo y algunas de sus generalizaciones. En torno a ello disertan A. Al-Huzali, Jain y López-Permouth ("On the weak relative-injectivity of rings and modules"), P. F. Smith ("CS-modules and weak CS-modules") y S.T. Rizvi y M. Yousif ("On continuous and singular modules").

La contribución del homenajeado profesor Azumaya lleva por título "Locally split submodules and modules with perfect endomorphism rings". Sea M un módulo sobre un anillo R. Un submódulo N de M se llama *localmente escindido* en M si para cada x en N existe un homomorfismo de M en N tal que x es un punto fijo de dicho homomorfismo. Sea S el anillo de endomorfismos de M. Azumaya demuestra la equivalencia de las siguientes condiciones: (1) S es perfecto por la izquierda; (2) todo submódulo localmente escindido de una suma directa numerable de copias de M es un sumando directo; (3) todo submódulo localmente escindido de una suma directa arbitraria de copias de M es un sumando directo. (P. A.)

Ciencia del suelo

Enfoque químico

CHIMICA DEL SUOLO. Dirigido por Paolo Sequi. Patrón Editore; Bolonia, 1991.

Con un retraso considerable respecto a la *Pédologie* de Ph. Duchaufour ha aparecido recientemente la edición corregida de *Chimica del suolo*, en la que un elenco seleccionado de edafólogos y químicos agrícolas italianos exponen los conocimientos clásicos y recientes sobre ese área del conocimiento. Elementos nuevos de dicho esfuerzo son los ciclos biogeoquímicos, el sistema enzimático edáfico o el reciclado de la biomasa.

Participan en la obra, además de Sequi, 16 profesores universitarios. Aquél, además de coordinar la obra, se hace cargo de hasta ocho capítulos. Cinco firma Testini. En más de uno intervienen Fontana, Silva, Nanniperi, Gessa, Arduino, Riffaldi, Levi-Minz y Violante. En total, la obra consta de veintinueve capítulos, que se complementa con un índice analítico de materias.

La obra se divide en cinco partes. La primera aborda aspectos químicos de la pedogénesis, y en cuatro capítulos se pasa revista a los factores del suelo, los procesos de alteración y pedogenéticos, terminando con un repaso a las clasificaciones del suelo. La segunda parte trata de los constituyentes del suelo y las propiedades fisicoquímicas edáficas; en seis capítulos se analizan la fase sólida, los procesos de cambio iónico, el *p*H edáfico y las fases acuosa y gaseosa en su relación con el medio.

La tercera parte consta de cuatro capítulos dedicados a los aspectos bioquímicos edáficos, esto es, el suelo como sistema biológico, la materia orgánica y el ciclo del carbono, la función agroquímica de la sustancia orgánica y el ciclo biogeoquímico de los principales elementos nutritivos. La cuarta parte, la más extensa, se refiere a la química del suelo en relación con la fertilidad. En once capítulos se analizan el concepto de fertilidad, las propiedades físicas edáficas, los elementos nutritivos, los procesos de degradación natural del suelo, la corrección de la acidez edáfica, de los terrenos salinos y alcalinos y de los suelos anegados, el control de la fertilización, la tecnología de la producción mediante abonados, la calidad del agua de riego.

La quinta parte, que comprende los cuatro últimos capítulos, describe el suelo desde un enfoque ambiental. Se centra el suelo en el medio natural, se abordan aspectos del reciclado de biomasa y se incide en aspectos del control de la polución inorgánica y orgánica del suelo, lo cual despierta un vivo interés en la sociedad actual.

Esta cuarta obra colectiva europea (en cierta manera continúan las similares británica, alemana y francesa) deja en evidencia el panorama hispano, donde, a pesar de que la edafología contó en su día con una fuerte implantación en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas y las universidades, no ha aparecido una obra colectiva que exigía la puesta al día de la clásica "edafología" de los malogrados profesores Hoyos y Albareda. (J. G.)

Apuntes

La regularidad de los fenómenos y de los procesos de un determinado dominio permite esbozar teorías científicas sobre el mismo. De ahí el notable interés que adquiere para la astrofísica el siguiente descubrimiento, a través de la polarimetría de alta resolución: dos estrellas de la presecuencia principal de la misma nube matriz se hallan rodeadas por discos de polvo y gas similares, en tamaño, a nuestro sistema solar. Por inducción, nos es lícito pensar que esas nubes engendradoras de planetas constituyen un elemento común de la evolución estelar.

No suele la riqueza sonreír al hombre de ciencia. Y es frecuente ver a éste componer obras de divulgación o manuales universitarios *pro pane lucrando*. La pobreza acompañó siempre, como a su sombra, la corta vida de Conrad Gessner, médico y naturalista del siglo XVI, pero la mayoría de los libros que escribió para ganarse el sustento, y no fueron pocos, se convirtieron en fuente obligada de consulta a lo largo de trescientos años.

La merma importante de ozono obliga a abordar el problema desde todos los flancos imaginables. Ha aparecido una nueva línea prometedora: el estudio de las reacciones fotoquímicas en las gotas hídricas de las nubes. Se ha observado que podrían ser fuente destacada de peróxidos orgánicos y de oxígeno molecular en estado singlete (excitado), unos y otro claves en la química atmosférica. Si tenemos en cuenta que son especies responsables de la oxidación del dióxido en ácido sulfúrico y de la ruina del ozono troposférico, comprenderemos el interés que encierra el nuevo frente abierto con la irradiación de las gotas nebulares con luz solar natural y artificial.

¿Tiene los días contados la teoría de las texturas? Son éstas uno de los últimos recursos ideados por los cosmólogos para explicar las macroestructuras del universo. Las texturas comparten con las cuerdas y los monopolos magnéticos el ser defectos topológicos inscritos en el espacio; se distinguen, sin embargo, por su desarticulación a medida que entran en contacto diferentes regiones, y así fue como sirvieron de semillas de las estructuras del cosmos al poco de la gran explosión. Pero parece ahora que, entre otros inconvenientes de tipo gravitatorio, se esfuman antes de poder cumplir su misión.

En la mina Empire, cerca de Marquette, en el estado de Michigan, se han descubierto cientos de especímenes de fósiles carbonáceos, megascópicos y espirales, pertenecientes a algas eucariotas de unos 2100 millones de años de antigüedad. Esa fecha retrotrae la aparición de las algas eucariotas más de 300 millones de años. El hallazgo paleontológico obliga a plantearse el momento en que se elevaron los niveles de oxígeno en la Tierra primitiva, gas que es necesario para la vida de esos eucariotas.

La implantación del blastocisto en el endometrio depende de la expresión materna del factor inhibidor de la leucemia. Ese es el último avance de la biología del desarrollo. Corrobora ello que el tránsito de la vida autónoma del embrión a la vida ligada a la madre no implica ningún hiato. Existe, en efecto, con anterioridad una interacción compleja de hormonas esteroides y peptídicas que prepara el útero para dicho momento. Se desconoce, empero, todavía si el control de la implantación depende del hijo o de la madre.

Sintaxinas, naturalmente. ¿Qué otro nombre dar a las dos nuevas proteínas que podrían intervenir en el proceso de la sinapsis? Los neurotransmisores se liberan cuando las vesículas sinápticas se funden con la membrana plasmática presináptica en respuesta a la mayor concentración de calcio intracelular; pero se desconocía el mecanismo molecular en virtud del cual las vesículas se asocian y funden con la membrana, hasta que se han descubierto las dos nuevas proteínas. Estas se ocuparían de disponer las vesículas cerca de los canales de calcio en la membrana presináptica.